

# **Fyysisen aktiivisuuden merkitys maksan rasvapitoisuuden pitkän aikavälin muutoksissa ja maksan rasvan muut ennustetekijät**

Laura Porkka

LK

Clinicum, Sisätaudit

Helsinki 29.4.2016

Tutkielma

[laura.porkka@helsinki.fi](mailto:laura.porkka@helsinki.fi)

Ohjaaja: professori Hannele Yki-Järvinen

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Clinicum	
Tekijä – Författare – Author Laura Niina Susanna Porkka			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Fyysisen aktiivisuuden merkitys maksan rasvapitoisuuden pitkän aikavälin muutoksissa ja maksan rasvan muut ennustetekijät			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävä tutkielma	Aika – Datum – Month and year 29.4.2016	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 35 + 9	
Tiivistelmä – Referat – Abstract Ei-alkoholiperäinen rasvamaksa (NAFLD) on noin neljäsosalla länsimaisesta väestöstä. Se on yhteydessä metaboliseen oireyhtymään, sydän- ja verisuonisairauksiin sekä tyypin 2 diabetekseen. Tämän tutkimuksen tavoite oli selvittää, mitkä tekijät korreloivat maksan rasvapitoisuuteen ja vaikuttavat sen muutoksiin seuranta-aikana. Erityisen kiinnostuneita oltiin liikunnan vaikutuksesta maksan rasvaan. Seurasimme keskimäärin 12 vuoden ajan 89 henkilöä, joiden maksan rasvapitoisuus määritettiin magneettiresonanssi-spektroskopiolla ( <sup>1</sup> H-MRS). Tutkimuksessa vahvistettiin maksan rasvapitoisuuden korreloivan merkitsevästi metabolisen oireyhtymän tekijöihin, maksaentsyymeihin sekä vapaa-ajan liikuntaan käytettyyn energiamäärään. Myös lähtötilanteen maksa-arvot ja metabolisen oireyhtymän komponentit, verenpainetta lukuun ottamatta, korreloivat merkitsevästi maksan rasvapitoisuuteen 12 vuotta myöhemmin. Monimuuttuja-analysissä maksan rasvaa parhaiten ennakoivat ALAT-taso, ikä ja triglyseridit. Maksan rasvan muutokseen seuranta-aikana korreloivat muun muassa triglyseridien, vyötärönympäryksen, paastoinsuliinin, HbA <sub>1c</sub> :n, systolisen verenpaineen ja maksaentsyymien muutokset. Vaikka liikunta ei ollut merkitsevästi yhteydessä maksan rasvan muutokseen, sen vaikutus oli selvä. Liikuntamäärältään alimpaan kolmannekseen kuuluvien maksan rasvapitoisuuden mediaani oli yli yhdeksän prosenttiyksikköä korkeampi kuin ylimmällä kolmanneksella ja täysin passiivisista henkilöistä 70 %:lla oli NAFLD. (148 sanaa)			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords non-alcoholic fatty liver disease, exercise, metabolic syndrome			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information 			

## Sisällysluettelo

1 Johdanto .....	1
1.1 Ei-alkoholiperäinen rasvamaksa eli NAFLD .....	1
1.2 Tutkimuksen tavoitteet .....	1
2 Kirjallisuuskatsaus .....	2
2.1 Normaali maksan rasvapitoisuus ja NAFLD:n prevalenssi .....	2
2.2 NAFLD:n eteneminen ja ennuste .....	2
2.3 NAFLD:n patogeneesi .....	3
2.4 Maksaentsyymien kohoaminen NAFLD:ssa .....	5
2.5 NAFLD ja metabolinen oireyhtymä .....	6
2.6 NAFLD:n rooli tyypin 2 diabeteksessa .....	8
2.7 NAFLD sydän- ja verisuonitautien taustalla .....	9
2.8 Liikunta ja painon pudotus NAFLD:n hoidossa .....	9
3 Aineisto ja menetelmät .....	13
3.1 Tutkimusaineisto .....	13
3.2 Tutkimusmenetelmät .....	14
4 Tulokset .....	17
5 Pohdinta .....	27
Lähteet .....	31
Liitteet .....	35

# 1 Johdanto

## 1.1 Ei-alkoholiperäinen rasvamaksa eli NAFLD

NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) tarkoittaa liiallista rasvan kertymistä maksaan (histologisesti maksasoluista >5-10 % rasvoittuneita), mikä ei johdu alkoholin liikakäytöstä (raja naisilla <20 g/pv ja miehillä <30 g/pv) tai muista tunnetuista rasvamaksan syistä kuten virushepatiitista, autoimmuunisairauksista, lääkkeistä tai toksineista (1-4). NAFLD on yleisin rasvamaksan syy länsimaissa ja sen on useissa tutkimuksissa osoitettu liittyvän ylipainoon, metaboliseen oireyhtymään, sydän- ja verisuonisairauksiin sekä tyypin 2 diabetekseen (1-8). Koska elintasosairaudet ovat nykypäivänä keskeinen kansanterveydellinen ongelma, on tärkeää pyrkiä selvittämään niiden taustalla vaikuttavat tekijät ja siten tehokkaat ehkäisy- ja hoitomuodot. NAFLD:n hoidossa terveellinen ruokavalio on ensiarvoisen tärkeää (2, 3, 5, 7-9), mutta fyysisen aktiivisuuden merkityksestä maksan rasvapitoisuuden muutoksissa on saatu vaihtelevaa tietoa (9-12). Pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi selvitetty NAFLD:n ennustetekijöitä, mukaan lukien seuranta-ajan liikuntatottumukset, ei ole tehty.

## 1.2 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteina oli ensisijaisesti selvittää 1) mitkä tekijät lähtötilanteessa ennustavat maksan rasvapitoisuutta 12 vuoden seurannassa, 2) assosioituuko liikunta maksan rasvapitoisuuteen poikkileikkausasetelmassa ja 3) onko maksan rasvapitoisuudessa pitkällä aikavälillä tapahtunut muutos yhteydessä fyysisen aktiivisuuden muutokseen.

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Normaali maksan rasvapitoisuus ja NAFLD:n prevalenssi

Maksan rasvapitoisuuden vaihteluväli on laaja, eräässä tutkimuksessa 0–41,7 % (13) ja toisessa 0,7–45,5 % (14), eikä normaalin maksan rasvapitoisuuden määrittäminen ole yksiselitteistä. Dallas Heart Studyn laajassa populaatiotutkimuksessa valittiin henkilöt, joilla ei ollut tunnettuja maksasairauksia, diabetesta tai NAFLD:n riskitekijöitä ja joiden alkoholinkulutus oli alhainen, paino normaali sekä seerumin paastoglukoosi- ja ALAT-arvot normaaleja. Tässä terveiden ryhmässä magneettiresonanssispektroskopiolla (<sup>1</sup>H-MRS) määritetty maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 1,9 % ja 95. persentiili 5,56 %, jota on usein käytetty normaalin maksan rasvapitoisuuden ylärajana. (15)

NAFLD:n esiintyvyys vaihtelee ja riippuu väestön lisäksi maksan rasvapitoisuuden määrittäytavasta, mutta sen prevalenssiksi länsimaissa on arvioitu 15–30 % (3, 4, 8). Terveeksi oletetuilla maksan luovuttajilla NAFLD:n prevalenssi on histologisesti tarkasteltuna ollut 12–18 % Euroopassa ja 27–38 % USA:ssa (7). Suomessa kohonneiden maksaentsyymien perusteella määritetyn NAFLD:n prevalenssi oli 21 % (16). Teksasissa USA:ssa NAFLD:n prevalenssiksi saatiin 33,6 %, kun maksan rasvapitoisuus määritettiin <sup>1</sup>H-MRS:llä ja normaalin ylärajana käytettiin 5,56 %:a (15). NAFLD yleistyy merkittävästi lihavilla ja tyypin 2 diabeetikoilla, joilla NAFLD:n prevalenssiksi on arvioitu jopa 40–70 % (7, 8). NAFLD:n yleisyydessä on vaihtelua myös etnisten ryhmien välillä (13).

### 2.2 NAFLD:n eteneminen ja ennuste

NAFLD:n määritelmä sisältää laajan kirjon sairauden eri asteita. Lievimmillään NAFLD on rasvan kertymistä maksasoluihin, mutta arviolta 10–30 %:lla potilaista maksan rasvoittuminen etenee steatohepatiittiin (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) (1, 2, 17). NASH:ssa ilmenee steatoosin lisäksi fibroosia, inflammaatiota ja maksasolujen

vaurioitumista, minkä lisäksi se altistaa voimakkaasti maksakirroosille sekä hepatosellulaarikarsinoomalle (1-4, 6-8, 17). Pelkkää rasvoittumista pidetään suhteellisen hyvänlaatuisena ja palautuvana tilana, mutta taudin eteneminen on yksilöllistä ja vaikeasti ennustettavissa (3, 7).

NASH-potilailla on selvästi huonompi ennuste kuin pelkässä steatoosissa. Yli 10 vuoden seurantatutkimuksessa henkilöillä, joilla oli kohonnut ALAT-arvo ja maksabiopsialla varmistettu NASH, oli merkittävästi heikentynyt selviytyminen verrokkipopulaatioon nähden. He kuolivat muita moninkertaisesti useammin sydän- ja verisuonisairauksiin sekä maksaperäisiin syihin. Sen sijaan kuolleisuus ei ollut merkittävästi lisääntynyt potilailla, joilla oli ensikäynnillä steatoosia, mutta ei fibroosia tai inflammaatiota. Elossa olevista NAFLD-potilaista 41 %:lla fibroosin aste eteni seuranta-aikana ja 5,4 % kehitti loppuvaiheen maksasairauden kuten hepatosellulaarikarsinooman. Sairauden eteneminen näytti olevan yhteydessä painon nousuun. Tutkimuksen alussa 8,5 %:lla ja seuranta-ajan jälkeen 78 %:lla oli diabetes tai heikentynyt glukoositoleranssi, jotka olivat yleisempiä NASH:ssa kuin pelkässä steatoosissa. (18)

## 2.3 NAFLD:n patogeneesi

NAFLD:n patogeneesiin liittyy keskeisesti insuliiniresistenssi (1-3, 5, 6, 14, 19-22). Maksan insuliiniresistenssi johtaa insuliinivälitteisen glukoosintuoton eston heikentymiseen, jolloin maksan glukoneogeneesi ja glykogenolyysi ovat tarpeeseen nähden liian suuria ja veren glukoosipitoisuus nousee (1, 4, 14, 19, 22). Luustolihaksissa insuliiniresistenssi johtaa insuliinivälitteisen glukoosintuoton heikentymiseen, jolloin glukoosin poistuminen verestä heikkenee (14). Vasteena hyperglykemiaan haiman  $\beta$ -solut tuottavat enemmän insuliinia, mikä aiheuttaa hyperinsulinemian (1, 4). Diabetekselle alttiilla henkilöillä haiman  $\beta$ -solut eivät pysty ylläpitämään insuliinin eritystä, mikä johtaa lopulta tyypin 2 diabetekseen (4).

NAFLD:ssa maksaan kertyvä rasva on peräisin veren vapaista rasvahapoista sekä maksan de novo lipogeneesistä, jossa ylimääräisiä hiilihydraatteja muutetaan rasvahapoiksi. Rasvahappoja voidaan käyttää energian tuotantoon mitokondrioiden  $\beta$ -

oksidatiossa tai ne voidaan esteröidä triglyserideiksi. Triglyseridit puolestaan joko varastoidaan maksasoluihin tai niitä eritetään vereen VLDL:nä (very low-density lipoprotein). Mikäli siis vapaiden rasvahappojen tarjonta ylittää maksasolujen kapasiteetin eikä VLDL:n erityis riitä kompensoimaan tilannetta, maksa alkaa enenevässä määrin rasvoittua. (1, 2, 5)

Ylipainoisilla henkilöillä on runsaasti rasvakudosta, jonka lipolyysi on lisääntynyt (5). Rasvakudoksen insuliiniresistenssi aiheuttaa insuliinivälitteisen lipolyysin eston heikentymisen, jolloin rasvakudoksesta vapautuu vereen liikaa rasvahappoja (1-3, 5, 14, 19, 22). Viskeraalisesta rasvakudoksesta vapautuu rasvahappoja suoraan porttilaskimoon, mutta pääosa maksaan tulevista vapaista rasvahapoista on kuitenkin peräisin ihonalaisesta rasvakudoksesta (5, 21). Ylipainoisilla henkilöillä viskeraalisesta rasvakudoksesta tulevien rasvahappojen osuus on 20–30 %, mikä on silti selvästi suurempi kuin normaalipainoisten noin 5–10 % (2, 5). Rasvakudoksen lipolyysin lisäksi veren vapaiden rasvahappojen tarjonta riippuu myös ravinnosta (1, 2).

Vapaat rasvahapot kulkeutuvat muun muassa maksaan, jonka rasvahappojen soluunotto on NAFLD:ssa lisääntynyt (3, 5). Henkilöillä, joilla on suuri maksan rasvapitoisuus, on usein ektooppista rasvaa muissakin elimissä kuten luustolihaksissa (5). NAFLD-potilailla myös maksan de novo lipogeneesi on lisääntynyt, mitä NAFLD:iin liittyvä hyperinsulinemia entisestään stimuloi (1-5, 14). Tavallisesti alle 5 % VLDL:n rasvahapoista on tuotettu de novo lipogeneesillä, mutta NAFLD-potilailla osuus voi olla yli 20 % (3, 5). Lisäksi lihasten insuliiniresistenssi heikentää niiden glukoosinottoa, jolloin ravinnon hiilihydraatit saattavat suuntautua maksaan rasvaksi lihasten glykogeenivarastojen sijaan (5).

NAFLD:ssa maksan VLDL:n erityis on lisääntynyt (1, 4, 5, 14, 21, 23). Tämä johtuu osittain lisääntyneestä vapaiden rasvahappojen otosta ja osittain insuliiniresistenssistä, jonka vuoksi insuliinin VLDL:n eritystä estävä vaikutus on heikentynyt (1, 3, 4). Henkilöillä, joilla on normaali maksan rasvapitoisuus, noin 30 % VLDL:n rasvahapoista on nonsysteemisiä rasvahappoja eli peräisin de novo lipogeneesistä sekä maksan tai viskeraalisen rasvan lipolyysistä. NAFLD:ssa VLDL:n erityksen kasvu johtuu pääasiassa näiden nonsysteemisten rasvahappojen osuuden lisääntymisestä. (5, 21) Kasvanut

VLDL:n tuotto johtaa suoraan veren triglyseriditasojen nousuun ja HDL-kolesterolin (high-density lipoprotein) laskuun, mikä on NAFLD-potilailla tyypillistä (1, 4, 6).

Vapaiden rasvahappojen määrä ylittää NAFLD:ssa mitokondrioiden  $\beta$ -oksidation kapasiteetin, minkä lisäksi hyperinsulinemia inhiboi  $\beta$ -oksidatiota (1, 2, 5). Maksasolujen tasolla liiallinen vapaiden rasvahappojen, lipidimetaboliittien ja triglyseridien määrä johtaa lipotoksisuuden kautta muun muassa mitokondrioiden toimintahäiriöihin, jolloin  $\beta$ -oksidatio heikkenee ja syntyy reaktiivisia happiyhdisteitä (1-3, 6). Lisäksi lipidimetaboliitit häiritsevät insuliinisignalointia voimistaen insuliiniresistenssiä (1, 2, 5, 21). Oksidatiivinen stressi vaurioittaa soluja monella tapaa ja aiheuttaa maksassa sekä fibroosia että inflammaatiota (1-3). NAFLD johtaakin systeemiseen inflammatoriseen tilaan maksan vapauttaessa tulehdusta välittäviä sytokiineja ja muun muassa C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus korreloi maksan rasvapitoisuuteen (2-4, 6, 7, 23). Korkea maksan rasvapitoisuus on yhteydessä myös tulehdukseen rasvakudoksessa, joka sekin tuottaa inflammatorisia sytokiineja (1-4, 6).

## 2.4 Maksaentsyymien kohoaminen NAFLD:ssa

Useissa tutkimuksissa on osoitettu maksan rasvapitoisuuden korreloivan seerumin ALAT-tasoon (alaniiniaminotransferaasi) (6, 8, 13, 14, 23, 24) sekä toisinaan myös ASAT- (aspartaattiaminotransferaasi) (6, 23) ja  $\gamma$ GT-arvoihin ( $\gamma$ -glutamyyli transferaasi) (6, 8). Mikäli NAFLD-potilaan maksaentsyymit ovat koholla, ALAT on tyypillisesti korkeammalla kuin ASAT, jonka yhteyttä maksan rasvapitoisuuteen ei ole aina vahvistettu (8, 13). NAFLD on todennäköisesti länsimaiden yleisin syy aminotransferaasiarvojen kohoamiselle, jonka prevalenssi USA:ssa oli eräässä tutkimuksessa 7,9 %. Tapauksista 69 %:ssa ei ollut osoitettavissa selvää syytä kuten virushepatiittia tai runsasta alkoholinkäyttöä, mutta koska selittämättömästi kohonneet aminotransferaasiarvot olivat selvästi yhteydessä painoindeksiin ja metabolisen oireyhtymän tekijöihin, taustalla on luultavimmin NAFLD. (25)

ALAT-pitoisuus ei kuitenkaan sovellu luotettavaksi NAFLD:n diagnostiseksi mittariksi, sillä eräässä tutkimuksessa jopa 79 %:lla potilaista, joilla on kohonnut maksan



rasvapitoisuus, seerumin ALAT oli normaalilla tasolla. NAFLD-potilaista siis vain 21 %:lla oli kohonnut ALAT-arvo, mikä oli silti selvästi useammin kuin maksan rasvaltaan normaaleilla verrokeilla, joista 9 %:lla oli korkea ALAT. (13) Muissakin tutkimuksissa on vahvistettu, että valtaosalla NAFLD-potilaista on normaalit maksaentsyymiarvot (2, 4, 6, 7). ALAT-pitoisuus saattaa silti jossain määrin olla yhteydessä NAFLD:n metabolisiin seurauksiin, sillä NAFLD-potilailla, joilla on kohonnut ALAT-arvo, on todettu olevan korkeampi veren triglyseridien, insuliinin ja vapaiden rasvahappojen taso sekä merkittävämpi rasva- ja lihaskudoksen insuliiniresistenssi verrattuna normaalin ALAT-pitoisuuden NAFLD-potilaisiin (24).

ALAT-pitoisuuden perusteella ei voikaan luotettavasti arvioida NAFLD:n etenemistä eikä ole olemassa ALAT-tasoa, joka varmistaisi NASH:n ilman maksabiopsiaa, vaikka NASH-potilailla on keskimäärin muita korkeammat ALAT-, ASAT- ja  $\gamma$ GT-arvot (26). Eräessä tutkimuksessa potilaista, joilla oli kohonnut ALAT, 53 %:lla ei ollut biopsiassa NASH:ia tai edennyttä fibroosia, kun taas potilaista, joilla oli normaali ALAT, 38 %:lla oli joko NASH tai edennyt fibroosi. Kuitenkin niillä NASH-potilailla, joiden ALAT oli koholla, oli merkittävästi enemmän steatoosia ja inflammaatiota kuin ALAT-pitoisuudeltaan normaaleilla NASH-potilailla, joskaan fibroosin asteessa ei ollut eroa. (27) Toisessa tutkimuksessa NASH-potilailla, joilla oli kohonnut ALAT, oli sekä  $^1\text{H}$ -MRS:llä mitattuna että biopsiassa enemmän steatoosia kuin normaalin ALAT-pitoisuuden NASH-potilailla, mutta ALAT ei ennakoanut inflammaation tai fibroosin astetta (24).

## 2.5 NAFLD ja metabolinen oireyhtymä

Ylipaino on selkeä NAFLD:n riskitekijä ja useimmissa tutkimuksissa maksan rasvapitoisuus korreloi painoindeksiin (2, 3, 5, 6, 8, 23). NAFLD on huomattavasti yleisempi ylipainoisilla, vaikka se voi esiintyä myös normaalipainoisilla. Eräessä tutkimuksessa NAFLD:n prevalenssi lihavilla ( $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ ) miehillä oli 57 % ja naisilla 44 %, kun normaalipainoisilla vastaavat luvut olivat 8 % ja 7 % (4). Toisaalla NAFLD:n prevalenssiksi merkittävästi ylipainoisilla ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) on saatu jopa 80 % (2). Ylipainoiset henkilöt, joiden maksan rasvapitoisuus on normaali, näyttävät olevan

resistenttejä lihavuuteen liittyville metabolisille häiriöille, mutta ei tiedetä onko NAFLD metabolisten häiriöiden syy vai seuraus (5).

Maksan rasvapitoisuus korreloi erityisen selvästi viskeraalisen rasvan määrään (2-6, 14, 19, 21, 23). Viskeraalisen rasvan määrä on sydän- ja verisuonitautien, dyslipidemioiden ja tyypin 2 diabeteksen ennakoija (6). Tyypin 2 diabeetikoilla onkin suurempi viskeraalisen rasvan määrä kuin saman painoisilla ei-diabeetikoilla (19, 20) ja viskeraalinen rasva on yhteydessä insuliiniresistenssiin (6, 19). Maksan rasvapitoisuuden on kuitenkin osoitettu ennakoivan insuliiniresistenssiä ja metabolisia häiriöitä paremmin kuin viskeraalinen rasva, jonka merkitys insuliiniherkkyyteen katoaa, jos henkilöt vakioidaan maksan rasvan suhteen (4, 14, 21).

Metabolisen oireyhtymän diagnostisia tekijöitä ovat suuri vyötärönympäryys, kohonnut verenpaine, korkea paastoglukoosi tai diabetes, korkeat triglyseridit sekä matala HDL-kolesteroli (1, 4, 23). Kaikkien näiden tekijöiden on useissa tutkimuksissa osoitettu korreloivan maksan rasvapitoisuuteen (13, 23) ja NAFLD onkin metabolisen oireyhtymän ilmenemismuoto (1, 2, 4, 5, 7, 8). Henkilöillä, joilla on metabolinen oireyhtymä, maksan rasvapitoisuus on selvästi korkeampi kuin verrokeilla ja maksan rasvapitoisuus on keskimäärin sitä suurempi mitä useampia metabolisen oireyhtymän kriteerejä potilas täyttää (4, 23). Eräässä tutkimuksessa <sup>1</sup>H-MRS:llä määritetyistä NAFLD-potilaista 68 %:lla oli metabolinen oireyhtymä (23) ja kun toisessa tutkimuksessa NAFLD määritettiin kohonneiden maksaentsyymien perusteella, metabolisen oireyhtymän prevalenssi oli 70 % (16).

Metabolinen oireyhtymä kulkee myös yhdessä NAFLD:n histologisen etenemisen kanssa. NASH-potilailla todetaan useammin metaboliseen oireyhtymään liittyviä tekijöitä, kuten korkeat triglyseridit ja matala HDL-kolesteroli, verrattuna henkilöihin, joilla on pelkkää steatoosia (17, 26). Metabolinen oireyhtymä onkin NASH-potilailla selvästi yleisempi kuin niillä, joilla ei ole NASH:ia (4). Eräässä tutkimuksessa metabolinen oireyhtymä todettiin NASH-potilaista 88 %:lla ja 53 %:lla niistä, joilla oli puhdas steatoosi (17).

## 2.6 NAFLD:n rooli tyypin 2 diabeteksessa

NAFLD ennakoi vahvasti tyypin 2 diabetesta (1-8). Maksan rasvapitoisuuden on osoitettu korreloivan paastoglukoosi- ja -insuliinitasoihin (4, 14, 19, 23) sekä insuliiniresistenssiin maksassa, rasvakudoksessa ja luustolihaksissa (1, 3, 6, 19, 20, 22) jopa riippumatta viskeraalisen rasvan määrästä ja ilman kynnysarvoja (2, 5, 14, 21). Maksan rasvapitoisuus korreloi käänteisesti myös insuliinin puhdistumaan, joka on diabeetikoilla alentunut (20). Lisäksi on havaittu maksan insuliiniresistenssin olevan vakavampi niillä diabeetikoilla, joilla on NAFLD, verrattuna maksan rasvaltaan normaaleihin diabeetikoihin (19, 22).

Maksan rasvapitoisuus kasvaa selvästi NAFLD-potilaiden joukossa, kun edetään normaalin glukoosinsiedon omaavista esidiabeetikoihin ja edelleen tyypin 2 diabeetikoihin, joiden keskimääräinen maksan rasvapitoisuus oli eräässä tutkimuksessa peräti 33 % (22). Yhdessä tutkimuksessa maksan rasvapitoisuus oli tyypin 2 diabeetikoilla 54 % korkeampi kuin ei-diabeetikoilla (20), ja toisessa jopa 80 % suurempi kuin verrokeilla (1, 7). Normaalipainoisillakin tyypin 2 diabeetikoilla on korkeampi maksan rasvapitoisuus verrattuna samanpainoisiin ei-diabeetikoihin ja heistä 23 %:lla oli NAFLD, kun taas hoikista ei-diabeetikoista NAFLD:n raja ei ylittynyt yhdelläkään (19).

Erään tutkimuksen mukaan NAFLD-potilaista 85 %:lla on epänormaali glukoosimetabolia (esidiabetes) tai tyypin 2 diabetes, kun taas henkilöistä, joilla on normaali maksan rasvapitoisuus, 70 %:lla on normaali glukoositoleranssi (22). Kun NAFLD määritettiin kohonneiden maksaentsyymien perusteella, tyypin 2 diabeteksen prevalenssi oli 25 % (16). Diabetes on yhteydessä myös NAFLD:n histologiseen asteeseen, sillä NASH-potilailla on muita useammin diabetes sekä korkeammat HbA<sub>1c</sub>- ja insuliiniresistenssiä kuvaavat HOMA-IR-arvot (26). Potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes, on lisääntynyt riski sairastua NASH:iin, edenneeseen fibroosiin, kirroosiin ja hepatosellulaariseen karsinomaan (2, 7).

## 2.7 NAFLD sydän- ja verisuonitautien taustalla

Useat NAFLD:iin liittyvät tekijät kuten metabolinen oireyhtymä, insuliiniresistenssi, ylipaino ja dyslipidemiat ovat myös sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ja useissa tutkimuksissa on osoitettu NAFLD:n ennakoivan sydän- ja verisuonitauteja (1-4, 6). Sydän- ja verisuonitaudit ovat jopa tärkeämpi kuolinsyy NAFLD-potilailla kuin edennyt maksasairaus (4, 6, 7). NAFLD:iin liittyy endoteelin toimintahäiriöitä sekä kiihtynyttä ateroskleroosia ja se onkin yhteydessä sepelvaltimotautiin (5-7). NAFLD aikaansaa myös protromboottisen tilan ja altistaa verihyytymien synnylle, sillä rasvoittunut maksa tuottaa liikaa muun muassa hyytymistekijöitä, fibrinogeenia, von Willebrandin tekijää ja plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori-1:tä (2, 4, 6, 7).

Rasvamaksaan liittyvät lipidimuutokset selittävät todennäköisesti osan lisääntyneestä NAFLD-potilaiden sydän- ja verisuonitautiriskistä. NAFLD-potilailla on normaalia korkeampi VLDL:n erityys ja yhteys säilyy, vaikka henkilöt vakioidaan viskeraalisen rasvan osalta (1, 5, 14, 21, 23). Tämän seurauksena NAFLD-potilailla on korkeammat triglyseridit ja matalampi HDL-kolesteroli verrattuna maksan rasvapitoisuudeltaan normaaleihin (1, 6, 22). Maksan rasvapitoisuus siis korreloi positiivisesti triglyserideihin ja käänteisesti HDL-kolesteroliin (23). LDL-kolesterolitasot (low-density lipoprotein) eivät NAFLD:ssa merkittävästi muutu tai jopa laskevat (22), mutta syntyvät LDL-partikkelit ovat pieniä, tiiviitä ja erittäin aterogeenisiä (4).

## 2.8 Liikunta ja painon pudotus NAFLD:n hoidossa

Ruokavalion muutos ja energiansaannin rajoitus on osoittautunut tehokkaaksi maksan rasvan vähentämisessä (3, 7, 8). Suositeltu painon pudotus on noin 5-10 % (5, 7, 9), mutta maksan rasvapitoisuus voi laskea hyvinkin nopeasti, jopa 30 % 48 tunnissa vähäkalorisella ketogeenisellä dieetillä (4, 12). Kun tyyppin 2 diabeetikot pudottivat vähäkalorisella dieetillä keskimäärin 8 % kehonpainostaan 7 viikossa, heistä 81 %:lla maksan rasvapitoisuus laski normaalille tasolle maksan rasvan absoluuttisen

muutoksen ollessa 10 % (28). Toisaalla vähäkalorista dieettiä noudatettiin 6 viikkoa, minkä seurauksena maksan rasvapitoisuus laski suhteessa 60 % (29). Erään koonnin mukaan pelkkään dieettiin perustuvilla 1-6 kuukauden interventioilla saavutettiin keskimäärin 4–14 %:n painonpudotuksia. Kaikissa näissä tutkimuksissa maksan rasvapitoisuus laski: absoluuttinen muutos oli noin 4–10 % ja suhteellinen muutos 42–81 %. (12) Painonpudotuksen seurauksena on todettu myös paastoglukoosin ja –insuliinin laskevan sekä maksan insuliiniherkkyyden lisääntyvän (12, 28, 29).

Liikunnan merkitystä ei sovi unohtaa, sillä epidemiologisten tutkimusten mukaan fyysinen aktiivisuus ja aerobinen kunto korreloivat käänteisesti NAFLD:n esiintyvyyteen ja maksan rasvapitoisuuteen (9-11, 30, 31). NAFLD-potilaiden on havaittu harrastavan merkittävästi vähemmän liikuntaa ylipäätään sekä lihaskuntoharjoittelua verrattuna maksan rasvaltaan normaaleihin, mutta pelkän aerobisen liikunnan osalta merkitsevää eroa ei syntynyt (30). Maksan rasvapitoisuus korreloi käänteisesti maksimaaliseen hapenottokykyyn ja eräässä tutkimuksessa hyvä fyysinen suorituskyky oli paras maksan rasvan vähenemistä ennakoiva tekijä (32). Myös kohonneet maksaentsyymit, triglyseridit, paastoinsuliini ja kolesteroliarvot laskivat selvimmin niillä, jotka liikkuvivat vähintään 150 minuuttia viikossa tai lisäsivät liikuntamääräänsä yli 60 minuuttia viikossa lähtötilanteesta (33).

Useissa tutkimuksissa on tarkasteltu ruokavalio muutosten ja liikunnan yhteisvaikutusta maksan rasvaan. Noin 8 %:n painonpudotus 12 kuukaudessa vähensi maksan rasvapitoisuutta selvästi ja suurin muutos havaittiin yli 10 % painostaan laihduttaneilla. Maksan rasvapitoisuuden suhteellinen muutos oli noin 50 % korkean intensiteetin interventiossa ja muutos korreloi painon, painoindeksin, HbA<sub>1c</sub>:n, paastoglukoosin ja –insuliinin, ALAT:n, ASAT:n,  $\gamma$ GT:n ja triglyseridien muutoksiin. (34) Toisessa 48 viikon tutkimuksessa maksabiopsialla varmistetut NASH-potilaat tavoittelivat 7-10 %:n painonpudotusta 6 kuukauden aikana. Onnistuneilla ilmeni merkittävää paranemista steatoosissa ja inflammaatiossa, mutta ei fibroosissa. Jopa 67 % interventioryhmästä ei enää tutkimuksen jälkeen täyttänyt NASH:n kriteerejä ja ALAT-tasotkin laskivat. (35) Kolmannessa tutkimuksessa maksan rasvapitoisuus laski 9 kuukaudessa suhteessa 31 %, jolloin myös paastoglukoosi ja –insuliini sekä ALAT ja ASAT laskivat. (32)

Maksan rasvapitoisuuden on osoitettu laskevan myös pelkällä liikunnalla ilman painonpudotusta, mutta tulokset ovat olleet vaihtelevia ja vaatimattomampia kuin laihduttamalla aikaansaadut. Eräässä tutkimuksessa 4 viikon aerobinen liikunta laski maksan rasvapitoisuutta 1,8 % suhteellisen muutoksen ollessa 21 %. Myös viskeraalisen rasvan ja plasman vapaiden rasvahappojen määrä vähenivät sekä maksimaalinen hapenottokyky kasvoi. (36) Toisessa tutkimuksessa 16 viikon aerobinen liikunta ilman painonpudotusta vähensi maksan rasvapitoisuutta suhteessa 10,3 % ja ALAT-pitoisuus laski vastaavasti (37). Aerobisen liikunnan lisäksi myös lihaskuntoharjoittelu on todettu maksan rasvan kannalta edulliseksi. Kuntosaliharjoittelu 3 kuukauden ajan vähensi maksan steatoosia (38), ja samoin 8 viikon lihaskuntoharjoittelu laski maksan rasvapitoisuutta suhteessa 13 % sekä paransi glukoositasapainoa ja insuliiniresistanssia painon merkittävästi muuttumatta (31).

On epäselvää, hyödyttävätkö aerobinen liikunta ja lihaskuntoharjoittelu NAFLD-potilaita yhtä paljon. Eräässä 4 kuukauden tutkimuksessa kumpikin liikuntamuoto laski maksan rasvapitoisuutta, painoindeksiä, ihonalaisen ja viskeraalisen rasvan määrää sekä paransi HDL-kolesterolia, triglyseridejä, HbA<sub>1c</sub>:ta ja insuliiniherkkyyttä. Lähes neljäsosalla NAFLD-potilaista maksan rasvapitoisuus laski normaalille tasolle liikuntamuodosta riippumatta. (39) Toisessa 8 kuukauden tutkimuksessa aerobinen liikunta vähensi maksan rasvapitoisuutta, viskeraalista rasvaa, ALAT:ia ja triglyseridejä sekä paransi insuliiniresistanssia, mutta lihaskuntoharjoittelu ei aikaansaanut näitä muutoksia. Voimaharjoittelu kasvatti lihasmassaa, mutta sen yhdistäminen aerobiseen liikuntaan ei tarjonnut merkittäviä lisähyötyjä pelkkään aerobiseen verrattuna. (40) Eri liikuntamuotojen vaikutusta on vertailtu myös 12–18 -vuotiailla nuorilla. Pojilla viskeraalinen rasva ja maksan rasvapitoisuus vähenivät sekä aerobisen liikunnan että lihaskuntoharjoittelun avulla yhtä paljon, mutta tytöillä muutosta tapahtui vain aerobisella liikunnalla. (41, 42)

Liikunnan edullista vaikutusta ei ole suinkaan aina havaittu tai se on peittynyt painonpudotuksen alle. Aerobinen liikunta 6 viikon ajan ei vaikuttanut maksan rasvapitoisuuteen, vaikka maksimaalinen hapenottokyky sekä maksan ja periferian insuliiniherkkyys lisääntyivätkin (43). Muutamissa tutkimuksissa on verrattu kahta samaa dieettiä noudattavaa ryhmää, joista vain toinen harrastaa lisäksi liikuntaa.

Eräässä 2 viikon tutkimuksessa maksan rasvapitoisuus väheni molemmissa ryhmissä suhteessa 27 % sekä paastoglukoosi ja triglyseridit laskivat, mutta muutos ei eronnut ryhmien välillä (44). Toisessa 12 viikon tutkimuksessa paino, viskeraalinen rasva, maksaentsyymit ja maksan rasvapitoisuus laskivat kummassakin ryhmässä yhtä lailla eikä aerobinen liikunta tuonut muuta lisähyötyä kuin fyysisen suorituskyvyn paranemisen (45). Kolmannessa 6 kuukauden tutkimuksessa maksan rasvapitoisuus ja paino laskivat sekä triglyseridit, HDL-kolesteroli ja insuliiniherkkyys paranivat, mutta liikuntaa lisänneet eivät eronneet pelkkää dieettiä noudattaneista (46).

NAFLD:n ensisijainen hoito on kokonaisvaltainen elintapojen muutos ja painon pudotus (2, 3, 5, 7-9, 30, 31, 39), jotka järjestään vähentävät maksan rasvaa ja parantavat glukoositasapainoa, insuliiniherkkyttä sekä maksan histologiaa (12). Ei ole täysin selvää millä mekanismeilla fyysinen aktiivisuus vaikuttaa maksan rasvaan. Osittain taustalla voi olla liikunnan aikaansaama lisääntynyt energiankulutus ja sen kautta painon pudotus (10, 11). Liikunnalla on kuitenkin myös itsenäisiä vaikutuksia. Liikunta lisää luustolihasien glukoosin kulutusta parantamalla insuliiniherkkyttä ja lisäämällä hapenkulutusta (4, 9, 30, 31). Lisäksi liikunta lisää rasvahappojen ottoa lihaksiin (31, 36) ja tehostaa koko kehon rasvahappojen oksidaatiota mahdollisesti lisäämällä mitokondrioiden määrää ja parantamalla niiden toimintaa (9, 10, 30, 32, 36). Liikunnan on myös osoitettu lisäävän huomattavasti lihasten glykogeenisynteesiä aterian jälkeen. Maksan glykogeenisynteesi ei liikunnan seurauksena muutu, mutta maksan triglyseridisynteesi ja de novo lipogeneesi vähenevät merkittävästi. (47)

## 3 Aineisto ja menetelmät

### 3.1 Tutkimusaineisto

Seurantatutkimukseen kutsuttiin professori Hannele Yki-Järvisen (Helsingin yliopisto Sisätaudit ja HYKS Sisätaudit ja kuntoutus) aineenvaihduntatutkimuksiin vuosina 1998–2004 osallistuneet henkilöt, jotka täyttivät seuraavat ehdot: 1) ikä 18–75 vuotta ensimmäisen tutkimuksen aikana, 2) ei tunnettuja akuutteja tai kroonisia sairauksia lukuun ottamatta ylipainoa, korkeaa verenpainetta tai tyypin 2 diabetesta, 3) alkoholinkulutus <20 g päivässä naisilla ja <30 g miehillä. Lisäksi potilailla tuli olla aiempi mittaustulos maksan rasvapitoisuudesta  $^1\text{H}$ -MRS:llä. Seurantakäynnit olivat vuosina 2009–2012. Tavoitetuista henkilöistä 114 suostui osallistumaan seurantatutkimukseen.

Ensimmäisellä käynnillä tutkimuksen kulku selitettiin potilaille ja he allekirjoittivat suostumuksensa. Henkilöiden soveltuvuus varmistettiin selvittämällä heidän nykyinen terveydentilansa, lääkitykset ja alkoholinkäyttö, sekä suorittamalla fyysinen tutkimus ja EKG. Verinäytteistä tutkittiin verisolut, hemoglobiini, elektrolyytit, kreatiniini, TSH, alkalinen fosfataasi, C-peptidi, C-reaktiivinen proteiini, bilirubiini, albumiini, seerumin sytokeratiini 18, seerumin hepatiitti A, B ja C vasta-aineet, transferriinisaturaatio sekä sileän lihaksen, tuman ja mitokondrioiden vasta-aineet. Lisäksi tehtiin PNPLA3-genotyyppitys verinäytteestä, lisääntymisikäisille naisille raskaustesti sekä ei-diabeetikoille kahden tunnin oraalinen glukoosirasituskoe (OGTT).

Tutkimukseen suostuneista henkilöistä 25 ei soveltunut siihen seuraavista syistä: krooninen hepatiitti C (n=1), aktiivinen systeeminen sarkoidoosi (n=1), positiiviset tumavasta-aineet (n=3), liiallinen alkoholinkäyttö (n=2), luontaistuotteiden käyttö (n=1), kortisonin käyttö (n=1), vasta-aihe MRI-kuvaukselle tai epäonnistunut  $^1\text{H}$ -MRS-määritys (n=9), suoritettu lihavuusleikkaus (n=1) tai kieltäytyminen PNPLA3-genotyyppin tutkimuksesta (n=2), minkä lisäksi osa perui osallistumisensa tutkimukseen aikatauluongelmien vuoksi (n=4). Seurantatutkimukseen osallistuneiden henkilöiden määräksi jäi siis 89, joista 36 oli naisia ja 53 miehiä.



## 3.2 Tutkimusmenetelmät

### Fyysisen aktiivisuuden arviointi

Sekä ensimmäisellä että toisella käynnillä tutkimushenkilöiden fyysistä aktiivisuutta arvioitiin kyselylomakkeella, jossa he ilmoittivat liikuntalajin ja kuinka monta tuntia viikossa harrastivat kyseistä liikuntamuotoa. Kullekin lajille laskettiin keskimäärin päivässä harjoitettu tuntimäärä niin, että kausilajit jaettiin tasaisesti koko vuodelle. Eri liikuntamuodot luokiteltiin metabolisen ekvivalenttiarvonsa (MET) mukaan ja kuhunkin liikuntamuotoon päivässä kuluva energiamäärä (kcal/pv) laskettiin kaavalla:  $\text{MET (kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}) \times \text{aika (h/pv)} \times \text{kehonpaino (kg)}$ . MET-arvot kuvaavat fyysisen aktiivisuuden aiheuttamaa lisääntynyttä energiankulutusta lepoon nähden ja soveltuvat liikunnan rasittavuuden arviointiin. Yksi MET on vertailutaso, joka vastaa lepoaineenvaihduntaa valveilla ja määritellään joko  $\text{kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$  tai  $3,5 \text{ ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ . (48-50)

Päivittäin liikuntaan kokonaisuudessaan kuluva energiamäärä (E, kcal/pv) laskettiin eri fyysisten aktiviteettien energiankulutuksen summana. Vuorokauden energiankulutus levossa (24EE, kcal/pv) laskettiin kaavalla:  $597 + 26,5 \times \text{rasvaton kehonpaino (kg)}$  (51). Vuorokauden kokonaisenergiankulutus (TEE, kcal/pv) laskettiin E:n ja 24EE:n summana. Liikunnan osuus kokonaiskulutuksesta määritettiin laskemalla  $E/\text{TEE}$  – suhde prosentteina. Toisella käynnillä henkilöt vastasivat myös FINRISKI-kyselylomakkeeseen, josta tässä tutkimuksessa huomioitiin vapaa-ajan liikuntaa koskevat monivalintakysymykset 3, 5 ja 6 (Liite 1).

### Maksan rasvapitoisuuden määrittäminen

Maksan rasvapitoisuus (%) mitattiin  $^1\text{H-MRS}$ :llä. T1-painotteista korkean resoluution magneettiresonanssikuvantamista (MRI) käytettiin paikantamaan yksilöllisesti sopiva vokseli maksan oikean lohkon keskiosista välttämällä verisuonia ja ihonalaista rasvakudosta. Kooltaan  $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$  olevan vokselin protonispektrit määritettiin käyttäen 1,5 Teslan koko kehon kuvantamisjärjestelmää (Siemens Magnetom Vision, Saksa), joka koostui kokovartalo- ja pintakelasta. Tutkimushenkilöt makasivat

vatsallaan pintakelan päällä, joka oli upotettu patjaan hengityksen aikaansaaman liikkeen minimoimiseksi.

Kuvantamiseen valittiin lyhyt kaiku-aika (20 ms) ja pitkä toisto-aika (3000 ms) varmistamaan täysin relaksoitunut veden signaali, jota käytettiin sisäisenä standardina. Kuvantaminen on esitetty tarkemmin aiemmassa tutkimuksessa (23). Vokselin sisältämän veden ja triglyseridien metyleeniryhmien protonien resonanssisignaalin analysoi fyysikko VAPRO-MRUI -ohjelmalla. Maksasolujen rasvapitoisuus määritettiin spektrin metyleenihuipun pinta-alan suhteena metyleeni- ja vesisignaalien yhteenlaskettuun pinta-alaan, mikä muutettiin prosenteiksi kertomalla sadalla.

### **Muut mittaukset**

Paino (kg) punnittiin 0,1 kg:n tarkkuudella käyttäen kalibroitua digitaalista vaakaa (Soehnle, Monilaite-Dayton, Suomi). Punnittaessa potilaat olivat kevyessä sisävaatetuksessa ja paljain jaloin. Pituus (cm) mitattiin 0,5 cm:n tarkkuudella käyttäen venymätöntä mittaa. Painoindeksi (BMI,  $\text{kg/m}^2$ ) laskettiin kaavalla:  $\text{paino (kg)} / \text{pituus (m)}^2$ . Vyötärön ja lantion ympärykset (cm) mitattiin 0,5 cm:n tarkkuudella venymättömällä mittanauhalla. Vyötärö mitattiin seisten alimpien kylkiluiden ja suoliluun harjujen puolivälistä ja lantio reisiluiden sarvennoisten kohdalta. Verenpaine (mmHg) mitattiin 15 minuutin istumisen jälkeen automaattisella verenpainemittarilla (Omron M7, Omron Healthcare, Japani).

Kehon rasvaprosentti (FAT%) määritettiin bioelektrisellä impedanssiplotysmografialla (BioElectrical Impedance Analyzer System model BIA-101A, RJ System, Michigan USA). Rasvaton kehonpaino (kg) laskettiin kaavalla:  $\text{paino (kg)} - \text{FAT\%} \times \text{paino (kg)}$ . Keskivartalon viskeraalisen (VAT,  $\text{cm}^3$ ) ja ihonalaisen rasvakudoksen tilavuuden (SAT,  $\text{cm}^3$ ) määrittämiseksi otettiin 16 aksiaalista T1-painotteista rasvalle viritettyä 10 mm paksuista MRI-kuvaa 8 cm L4/5 välilevyn ylä- ja alapuolelta käyttäen 1,5 Teslan Magnetom Avanto kuvantamislaitetta (Siemens, Saksa). Rasvakudoksen tilavuudet määrittä yksi tutkija kuva-analyysiohjelmalla (SliceOmatic version 4.3, Tomovision, Kanada).

Veriarvojen analyysi tehtiin paastoverinäytteistä. Plasman glukoosipitoisuus (fP-Gluk, mmol/l) määritettiin heksokinaasimenetelmällä käyttäen autoanalysaattoria (Roche Diagnostics Hitachi 917, Hitachi Ltd, Japani). Seerumin insuliinipitoisuus (fS-Insu, mU/l) määritettiin aikaerotteisella fluoroimmunomenetelmällä (TR-FIA) käyttäen AutoDelfia-kittä (Wallac, Suomi). Glykosyloituneen hemoglobiini A<sub>1c</sub>:n osuus (HbA<sub>1c</sub>%) määritettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC) käyttäen täysin automatisoitua analysaattoria (Bio-Rad, California USA). Seerumin LDL- (fS-LDL, mmol/l) ja HDL-kolesterolipitoisuus (fS-HDL, mmol/l) sekä triglyseridipitoisuus (fS-Trigly) määritettiin Roche Diagnosticsin entsymaattisilla kiteillä käyttäen autoanalysaattoria (Roche Diagnostics Hitachi 917, Hitachi Ltd, Japani). Seerumin alaniiniaminotransferaasi- (fS-ALAT, U/l), aspartaattiaminotransferaasi- (fS-ASAT, U/l) ja  $\gamma$ -glutamyyliamidotransferaasipitoisuus (fS- $\gamma$ GT, U/l) määritettiin Euroopan klinisten laboratoriostandardien komitean (ECCLS) suositusten mukaisesti.

### **Tilastolliset analyysit**

Jatkuvien muuttujien normaalijakautuvuus testattiin Kolmogorov-Smirnovin testillä. Koska suurin osa muuttujista ei ollut normaalisti jakautuneita, arvot ilmaistaan jatkossa mediaanina ja hajonta 25. ja 75. persentiileinä. Ensimmäisen ja toisen käynnin arvoja verrattiin toisiinsa Wilcoxon testillä. Maksan rasvapitoisuuden ja muiden mitattujen parametrien sekä näiden absoluuttisten muutosten riippuvuutta analysoitiin laskemalla non-parametrinen Spearmanin korrelaatiokerroin. Henkilöt myös jaettiin FINRISKI-kyselyn vapaa-ajan liikuntaa koskevien monivalintavastausten sekä seurantakäynnin liikuntamäärän mukaan tertiileihin, joiden maksan rasvapitoisuutta verrattiin toisiinsa Mann-Whitneyn testillä. Edellä mainitut tilastolliset analyysit laskettiin GraphPad Prism -ohjelmalla (Windows versio 6). Lisäksi maksan rasvapitoisuutta parhaiten ennakoivat lähtötilanteen muuttujat määritettiin lineaarisella regressioanalyysillä käyttäen backward-metodia (IBM SPSS Statistics). Monimuuttujamalliin syötettiin samaa asiaa kuvaavien parametrien ryhmistä (ikä, kehon koostumus, lipidit, glykemia, insulinemia, maksaentsyymit) se muuttuja, joka parhaiten korreloi (Spearman) seurantakäynnin maksan rasvaan.

## 4 Tulokset

### Lähtötilanne

Tutkimukseen osallistui 89 henkilöä, joista 53 (60 %) oli miehiä ja 36 (40 %) naisia. Lähtötilanteessa maksan rasvapitoisuuden vaihteluväli oli 0,1–39,1 % ja mediaani 6,0 % (1,9–14,8 %). Liikuntamäärä oli keskimäärin 137 kcal/pv (83–232 kcal/pv). (Taulukko 1)

### Seurantakäynti

Seuranta-aika oli noin 12 vuotta ja seurantakäynnillä tutkimushenkilöt olivat iältään 32–84-vuotiaita, mediaanin ollessa 59 vuotta (50–62 v). Seurantakäynnillä maksan rasvapitoisuuden vaihteluväli oli 0,2–28,5 % ja mediaani 5,2 % (1,7–11,9 %). Liikunnan määrä oli keskimäärin 92 kcal/pv (0–223 kcal/pv). (Taulukko 1)

Metabolisen oireyhtymän tekijät olivat tutkimusjoukossa yleisiä. Seurantakäynnillä suuri vyötärönympärys (naisilla  $\geq 80$  cm, miehillä  $\geq 94$  cm) oli 73 %:lla, korkea systolinen verenpaine ( $\geq 140$  mmHg) 57 %:lla, kohonnut paastoglukoosi ( $> 6,0$  mmol/l) 31 %:lla, kohonneet triglyseridit ( $> 1,7$  mmol/l) 24 %:lla ja matala HDL-kolesteroli ( $< 1,0$  mmol/l) 11 %:lla. Näistä potilaista valtaosalla oli NAFLD, osuuksien ollessa edeltävässä järjestyksessä 58 %, 53 %, 68 %, 81 % ja 70 %. Maksaentsyymeistä kohonnut ALAT (naisilla  $\geq 35$  U/l, miehillä  $\geq 50$  U/l) oli 19 %:lla, kohonnut ASAT (naisilla  $\geq 35$  U/l, miehillä  $\geq 45$  U/l) 22 %:lla ja kohonnut  $\gamma$ GT (naisilla  $\geq 40$  U/l, miehillä  $\geq 60$  U/l) 19 %:lla. Heistä NAFLD todettiin tässä järjestyksessä 94 %:lla, 70 %:lla ja 76 %:lla.

Seurantakäynnillä NAFLD:n raja ylittyi siis 40 henkilöllä, joista 95 %:lla oli suuri vyötärönympärys, 68 %:lla korkea systolinen verenpaine, 48 %:lla kohonnut paastoglukoosi, 43 %:lla kohonneet triglyseridit ja 18 %:lla matala HDL-kolesteroli. Lisäksi NAFLD-potilaista 40 %:lla oli koholla ALAT, 35 %:lla ASAT ja 33 %:lla  $\gamma$ GT.

### Muutokset seuranta-aikana

Maksan rasvapitoisuuden absoluuttinen muutos seuranta-aikana oli -0,7 % (-6,5–0,7 %,  $p=0.002$ ) ja suhteellinen muutos -26,5 % (-56,1–27,8 %,  $p<0.001$ ). Rasvamaksan

liittyvistä aineenvaihduntatekijöistä paastoglukoosi ja –insuliini, ALAT sekä triglyseridit olivat hieman laskeneet ja HDL-kolesteroli jonkin verran noussut. Potilaiden paino, painoindeksi, rasvaprosentti sekä viskeraalisen ja ihonalaisen rasvan määrä lisääntyivät seuranta-aikana. Myös diastolinen ja systolinen verenpaine nousivat. Liikuntaan käytetyn energian määrä ei muuttunut merkitsevästi, mutta energian kokonaiskulutus väheni keskimäärin 63 kcal/pv (-168–64 kcal/pv,  $p=0.031$ ). (Taulukko 1)

**Taulukko 1. Tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden kliiniset tiedot**

	1. käynti	2. käynti	$\Delta_{\text{absoluuttinen}}$	p-arvo
Ikä (v)	47 (39–51)	59 (50–62)	12 (10–13)	<0.001
<b>Paino ja kehon koostumus</b>				
Rasvaprosentti (%)	27.3 (20.9–34.7)	29.1 (25.2–36.1)	3.5 (1.1–5.0)	<0.001
Viskeraalirasva (cm <sup>3</sup> )	1411 (969–2116)	2219 (1562–3292)	744 (252–1184)	<0.001
Painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.4 (25.0–30.6)	27.7 (26.0–31.4)	0.9 (-0.2–2.0)	0.001
Ihonalaisrasva (cm <sup>3</sup> )	3232 (2224–4600)	3301 (2424–4661)	227 (-80–793)	0.001
Paino (kg)	81.8 (74.3–90.9)	84.7 (75.4–94.8)	1.9 (-1.9–5.7)	0.003
Lantion ympärys (cm)	103.0 (97.0–109.0)	102.0 (97.3–108.5)	0.0 (-3.5–4.5)	NS
Vyötärö/lantio -suhde	0.94 (0.90–1.00)	0.95 (0.89–1.01)	0.00 (-0.04–0.03)	NS
<b>Metabolisen oireyhtymän komponentit</b>				
Systolinen RR (mmHg)	128 (120–142)	143 (129–159)	12 (1–30)	<0.001
Diastolinen RR (mmHg)	80 (76–88)	89 (82–97)	9 (-1–18)	<0.001
fP-Glukoosi (mmol/l)	5.8 (5.4–6.9)	5.5 (4.9–6.5)	-0.3 (-0.6–0.1)	0.001
fS-HDL (mmol/l)	1.2 (1.1–1.5)	1.3 (1.1–1.5)	0.1 (-0.1–0.2)	0.006
fS-Triglyseridit (mmol/l)	1.3 (1.0–2.3)	1.3 (0.8–1.7)	-0.1 (-0.5–0.3)	0.018
Vyötärön ympärys (cm)	97.5 (90.0–105.9)	98.0 (89.0–107.5)	0.0 (-4.4–6.5)	NS
<b>Muut veren sokeri- ja rasva-arvot</b>				
fS-Insuliini (mU/l)	7.0 (5.0–13.0)	6.5 (3.5–10.7)	-1.4 (-3.7–1.3)	0.004
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.7 (5.4–6.2)	5.7 (5.4–6.4)	0.0 (-0.3–0.3)	NS
fS-LDL (mmol/l)	3.1 (2.4–3.9)	2.8 (2.1–3.5)	0.0 (-1.0–0.5)	NS
<b>Maksan rasva ja maksa-arvot</b>				
Maksan rasva (%)	6.0 (1.9–14.8)	5.2 (1.7–11.9)	-0.7 (-6.5–0.7)	0.002
fS-ALAT (U/l)	29 (21–50)	29 (21–40)	-5 (-13–6)	0.004
fS-ASAT (U/l)	27 (22–40)	31 (25–37)	1 (-6–10)	NS
fS-γGT (U/l)	27 (15–50)	27 (18–46)	2 (-7–7)	NS
<b>Liikuntaa kuvaavat suureet</b>				
TEE (kcal/pv)	2327 (2125–2500)	2319 (2123–2542)	-63 (-168–64)	0.031
E (kcal/pv)	137 (83–232)	92 (0–223)	-10 (-105–53)	NS
E/TEE (%)	6.6 (4.0–9.6)	4.1 (0.0–9.7)	-0.9 (-4.4–2.2)	NS

Luvut mediaanina, suluissa 25.–75. persentiili. fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, RR = verenpaine, TEE = vuorokauden kokonaisenergiankulutus, E = vuorokaudessa liikuntaan kulutettu energia

## Lähtötilanteen muuttujat ja seurantakäynnin maksan rasvapitoisuus

Seurantakäynnin maksan rasvapitoisuuteen korreloivat kaikki lähtötilanteen painoa ja kehon koostumusta kuvaavat muuttujat, maksa-arvot, insuliini, HbA<sub>1c</sub> sekä metabolisen oireyhtymän tekijät, lukuun ottamatta verenpainetta. Liikunnan määrä lähtötilanteessa ei ennakoanut seurantakäynnin maksan rasvapitoisuutta. (Taulukko 2)

**Taulukko 2. Seurantakäynnin maksan rasvan korrelaatio lähtötilanteen muuttujiin**

	Spearman ρ	p-arvo		Spearman ρ	p-arvo
<b>Paino ja kehon koostumus</b>			<b>Muut veren sokeri- ja rasva-arvot</b>		
Viskeraalirasva (cm <sup>3</sup> )	0.440	<0.001	fS-Insuliini (mU/l)	0.471	<0.001
Painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.398	<0.001	HbA <sub>1c</sub> (%)	0.380	<0.001
Rasvaprosentti (%)	0.334	0.002	fS-LDL (mmol/l)	-0.023	0.83
Vyötärö/lantio -suhde	0.334	0.002	<b>Maksan rasva ja maksa-arvot</b>		
Ihonalaisrasva (cm <sup>3</sup> )	0.332	0.002	Maksan rasva (%)	0.739	<0.001
Lantion ympärys (cm)	0.297	0.007	fS-ALAT (U/l)	0.556	<0.001
Paino (kg)	0.219	0.039	fS-γGT (U/l)	0.440	<0.001
<b>Metabolisen oireyhtymän komponentit</b>			fS-ASAT (U/l)	0.300	0.004
fP-Glukoosi (mmol/l)	0.457	<0.001	<b>Liikuntaa kuvaavat suureet</b>		
Vyötärön ympärys (cm)	0.413	<0.001	E (kcal/pv)	0.068	0.59
fS-Triglyseridit (mmol/l)	0.401	<0.001	TEE (kcal/pv)	-0.047	0.71
fS-HDL (mmol/l)	-0.385	<0.001	E/TEE (%)	0.026	0.84
Systolinen RR (mmHg)	0.200	0.070			
Diastolinen RR (mmHg)	0.126	0.26			

fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, RR = verenpaine, TEE = vuorokauden kokonaisenergiankulutus, E = vuorokaudessa liikuntaan kulutettu energia

Regressioanalyysiin valittiin lähtötilanteen muuttujista ikä, vyötärön ympärys, triglyseridit, paastoglukoosi ja –insuliini sekä ALAT. Parhaiten seurantakäynnin maksan rasvapitoisuutta (% log) ennusti malli, johon kuuluivat ALAT, ikä ja triglyseridit. Paras yksittäinen maksan rasvan ennakoija oli ALAT-arvo. (Taulukko 3)

**Taulukko 3. Seurantakäynnin maksan rasvaan vaikuttavat lähtötilanteessa mitatut ennustetekijät**

<b>Malli 1 (adj R<sup>2</sup> = 0.39)</b>	<b>Beta-kerroin</b>	<b>p-arvo</b>	<b>Malli 2 (adj R<sup>2</sup> = 0.40)</b>	<b>Beta-kerroin</b>	<b>p-arvo</b>
fS-ALAT (U/l, log)	0.376	0.001	fS-ALAT (U/l, log)	0.452	<0.001
Ikä (v)	0.233	0.019	Ikä (v)	0.271	0.003
fS-Trigly (mmol/l, log)	0.172	0.11	fS-Trigly (mmol/l, log)	0.258	0.005
fS-Insuliini (mU/l, log)	0.177	0.20			
fP-Gluk (mmol/l, log)	0.048	0.63			
Vyötärön ympärys (cm)	-0.017	0.89			

fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, Trigly = triglyseridit, Gluk = glukoosi

## Seurantakäynnin muuttujat ja seurantakäynnin maksan rasvapitoisuus

Seurantakäynnin maksan rasvapitoisuus korreloi merkitsevästi kaikkiin painoa ja kehon koostumusta kuvaaviin muuttujiin, maksaentsyymeihin, insuliini- ja glukoosiarvoihin, veren rasva-arvoihin sekä systoliseen verenpaineeseen. Maksan rasva assosioitui lisäksi käänteisesti liikunnan määrään ja osuuteen kokonaiskulutuksesta. (Taulukko 4)

Painoindeksin mukaan normaalipainoisilla (BMI <25, n=16) maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 1,6 % (0,3–3,0 %), lievästi ylipainoisilla (BMI 25–30, n=40) 3,4 % (1,4–11,7 %) ja merkittävästi lihavilla (BMI >30, n=33) 8,8 % (5,6–14,5 %). Ero oli merkitsevä ( $p<0.05$ ) kaikkien näiden ryhmien välillä. Normaalipainoisista 13 %:lla oli NAFLD, lievästi ylipainoisista 33 %:lla ja merkittävästi lihavista 76 %:lla.

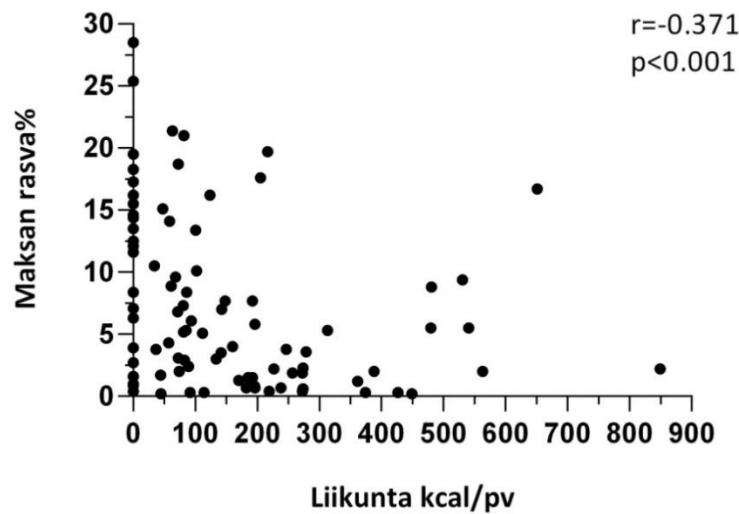
**Taulukko 4. Seurantakäynnin maksan rasvan korrelaatio seurantakäynnin muuttujiin**

	Spearman $\rho$	p-arvo		Spearman $\rho$	p-arvo
<b>Paino ja kehon koostumus</b>			<b>Muut veren sokeri- ja rasva-arvot</b>		
Viskeraalirasva (cm <sup>3</sup> )	0.503	<0.001	HbA <sub>1c</sub> (%)	0.569	<0.001
Painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.484	<0.001	fS-Insuliini (mU/l)	0.542	<0.001
Lantion ympärys (cm)	0.442	<0.001	fS-LDL (mmol/l)	-0.218	0.042
Vyötärö/lantio -suhde	0.409	<0.001	<b>Maksa-arvot</b>		
Ihonalaisrasva (cm <sup>3</sup> )	0.393	<0.001	fS-ALAT (U/l)	0.547	<0.001
Rasvaprosentti (%)	0.362	0.001	fS- $\gamma$ GT (U/l)	0.447	<0.001
Paino (kg)	0.313	0.003	fS-ASAT (U/l)	0.446	<0.001
<b>Metabolisen oireyhtymän komponentit</b>			<b>Liikuntaa kuvaavat suureet</b>		
fS-Triglyseridit (mmol/l)	0.531	<0.001	E/TEE (%)	-0.374	<0.001
Vyötärön ympärys (cm)	0.527	<0.001	E (kcal/pv)	-0.371	<0.001
fP-Glukoosi (mmol/l)	0.428	<0.001	TEE (kcal/pv)	-0.068	0.52
fS-HDL (mmol/l)	-0.412	<0.001			
Systolinen RR (mmHg)	0.315	0.003			
Diastolinen RR (mmHg)	0.208	0.051			

fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, RR = verenpaine, TEE = vuorokauden kokonaisenergiankulutus, E = vuorokaudessa liikuntaan kulutettu energia

## Liikunnan määrän vaikutus maksan rasvaan seurantakäynnillä

Liikuntaan käytetty energiamäärä vaihteli seurantakäynnillä välillä 0-849 kcal/pv ja liikunnan osuus kokonaiskulutuksesta välillä 0-28 %. Henkilöistä 26 % ei harrastanut lainkaan vapaa-ajan liikuntaa ja heistä 70 %:lla oli NAFLD. Liikuntamäärä korreloi käänteisesti maksan rasvaan (Kuva 1), ASAT:iin, ALAT:iin, triglyserideihin, HbA<sub>1c</sub>:iin sekä kaikkiin kehon koostumusta kuvaaviin muuttujiin paitsi painoon (Taulukko 5).

**Kuva 1. Liikuntamäärän korrelaatio seurantakäynnin maksan rasvapitoisuuteen****Taulukko 5. Seurantakäynnin liikuntamäärän korrelaatio seurantakäynnin muuttujiin**

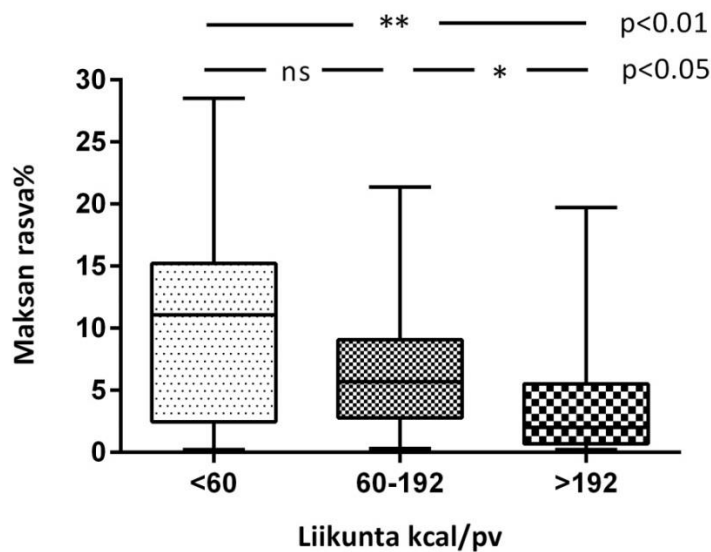
	Spearman $\rho$	p-arvo		Spearman $\rho$	p-arvo
<b>Paino ja kehon koostumus</b>			<b>Metabolisen oireyhtymän komponentit</b>		
Ihonalaisrasva (cm <sup>3</sup> )	-0.359	0.001	Vyötärön ympärys (cm)	-0.372	<0.001
Vyötärö/lantio -suhde	-0.340	0.001	fS-Triglyseridit (mmol/l)	-0.216	0.043
Painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.323	0.002	fS-HDL (mmol/l)	0.148	0.17
Rasvaprocentti (%)	-0.297	0.005	fP-Glukoosi (mmol/l)	-0.135	0.21
Viskeraalirasva (cm <sup>3</sup> )	-0.245	0.025	Systolinen RR (mmHg)	-0.030	0.78
Lantion ympärys (cm)	-0.231	0.029	Diastolinen RR (mmHg)	0.015	0.89
Paino (kg)	-0.180	0.091	<b>Muut veren sokeri- ja rasva-arvot</b>		
<b>Maksan rasva ja maksa-arvot</b>			HbA <sub>1c</sub> (%)	-0.305	0.004
Maksan rasva (%)	-0.371	<0.001	fS-Insuliini (mU/l)	-0.197	0.067
fS-ASAT (U/l)	-0.227	0.034	fS-LDL (mmol/l)	0.175	0.10
fS-ALAT (U/l)	-0.224	0.036			
fS-γGT (U/l)	-0.195	0.068			

fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, RR = verenpaine

Kuvassa 2 tutkimushenkilöt on jaettu vapaa-ajan liikuntamäärän mukaan tertiileihin (n=29–30). Alimmassa kolmanneksessa alle 60 kcal/pv liikkuvilla maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 11,1 % (2,5–15,2 %), 60–192 kcal/pv liikkuvilla 5,7 % (2,8–9,1 %) ja ylimmässä kolmanneksessa yli 192 kcal/pv liikkuvilla 2,0 % (0,7–5,5 %). Ero oli merkitsevä ryhmien <60 ja >192 (p=0.003) sekä ryhmien 60–192 ja >192 välillä (p=0.012), mutta ei ryhmien <60 ja 60–192 välillä (p=0.18). Alimmassa kolmanneksessa 63 %:lla henkilöistä oli NAFLD ja ylimmässä kolmanneksessa 21 %:lla.



**Kuva 2. Maksan rasvapitoisuus liikuntamäärältään eroavissa ryhmissä**



#### Lähtötilanteen muuttujat ja maksan rasvapitoisuuden muutos seuranta-aikana

Lähtötilanteen painolla, painoindeksillä, viskeraalisen rasvan määrällä, vyötärön ympäryksellä, vyötärö-lantio -suhteella, paastoglukoosilla ja -insuliinilla, HbA<sub>1c</sub>:lla, maksaentsyymeillä sekä maksan rasvalla oli käänteinen korrelaatio maksan rasvan absoluuttiseen muutokseen seuranta-aikana. (Taulukko 6)

**Taulukko 6. Maksan rasvapitoisuuden absoluuttisen muutoksen korrelaatio lähtötilanteen muuttujiin**

	Spearman ρ	p-arvo		Spearman ρ	p-arvo
<b>Paino ja kehon koostumus</b>			<b>Muut veren sokeri- ja rasva-arvot</b>		
Paino (kg)	-0.343	0.001	HbA <sub>1c</sub> (%)	-0.322	0.002
Viskeraalirasva (cm <sup>3</sup> )	-0.270	0.011	fS-Insuliini (mU/l)	-0.295	0.005
Vyötärö/lantio -suhde	-0.252	0.021	fS-LDL (mmol/l)	0.106	0.33
Painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.226	0.033	<b>Maksan rasva ja maksa-arvot</b>		
Lantion ympärys (cm)	-0.174	0.12	Maksan rasva (%)	-0.611	<0.001
Rasvaprosentti (%)	-0.119	0.27	fS-ALAT (U/l)	-0.463	<0.001
Ihonalaisrasva (cm <sup>3</sup> )	-0.037	0.73	fS-γGT (U/l)	-0.428	<0.001
<b>Metabolisen oireyhtymän komponentit</b>			fS-ASAT (U/l)	-0.419	<0.001
Vyötärön ympärys (cm)	-0.368	0.001	<b>Liikuntaa kuvaavat suureet</b>		
fP-Glukoosi (mmol/l)	-0.257	0.016	E/TEE (%)	0.235	0.060
Diastolinen RR (mmHg)	-0.190	0.086	E (kcal/pv)	0.214	0.085
fS-Triglyseridit (mmol/l)	-0.183	0.087	TEE (kcal/pv)	-0.078	0.53
Systolinen RR (mmHg)	-0.175	0.11			
fS-HDL (mmol/l)	0.089	0.41			

fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, RR = verenpaine, TEE = vuorokauden kokonaisenergiankulutus, E = vuorokaudessa liikuntaan kulutettu energia

## Maksan rasvapitoisuuden muutos ja muiden muuttujien muutokset

Maksan rasvapitoisuuden absoluuttinen muutos seuranta-aikana korreloi positiivisesti painon, painoindeksin, rasvaprosentin, vyötärön ja lantion ympäryksen, paastoinsuliinin, HbA<sub>1c</sub>:n, maksaentsyymien ja triglyseridien muutoksiin sekä käänteisesti systolisen verenpaineen muutokseen. Merkitsevää assosiaatiota liikunnan määrän muutoksen ja maksan rasvan muutoksen välillä ei ollut. (Taulukko 7)

**Taulukko 7. Maksan rasvapitoisuuden absoluuttisen muutoksen korrelaatio muiden muuttujien absoluuttisiin muutoksiin**

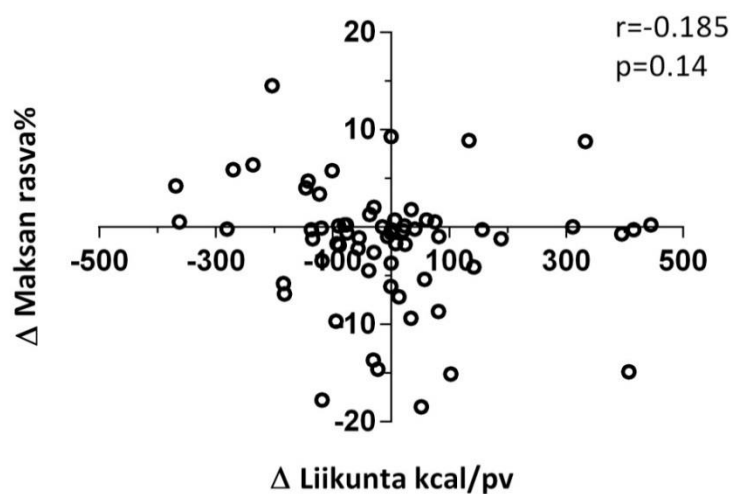
	Spearman ρ	p-arvo		Spearman ρ	p-arvo
<b>Paino ja kehon koostumus</b>			<b>Muut veren sokeri- ja rasva-arvot</b>		
Δ Paino (kg)	0.410	<0.001	Δ fS-Insuliini (mU/l)	0.352	0.001
Δ Painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.370	<0.001	Δ HbA <sub>1c</sub> (%)	0.255	0.017
Δ Lantion ympärys (cm)	0.339	0.002	Δ fS-LDL (mmol/l)	0.137	0.22
Δ Rasvaprosentti (%)	0.240	0.024	<b>Maksa-arvot</b>		
Δ Viskeraalirasva (cm <sup>3</sup> )	0.175	0.11	Δ fS-γGT (U/l)	0.528	<0.001
Δ Ihonalaisrasva (cm <sup>3</sup> )	0.131	0.24	Δ fS-ALAT (U/l)	0.494	<0.001
Δ Vyötärö/lantio -suhde	0.100	0.37	Δ fS-ASAT (U/l)	0.327	0.002
<b>Metabolisen oireyhtymän komponentit</b>			<b>Liikuntaa kuvaavat suureet</b>		
Δ fS-Triglyseridit (mmol/l)	0.401	<0.001	Δ TEE (kcal/pv)	0.217	0.083
Δ Vyötärön ympärys (cm)	0.309	0.004	Δ E/TEE (%)	-0.202	0.11
Δ Systolinen RR (mmHg)	-0.246	0.025	Δ E (kcal/pv)	-0.185	0.14
Δ Diastolinen RR (mmHg)	-0.184	0.096			
Δ fS-HDL (mmol/l)	-0.125	0.25			
Δ fP-Glukooosi (mmol/l)	0.114	0.30			

fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, RR = verenpaine, TEE = vuorokauden kokonaisenergiankulutus, E = vuorokaudessa liikuntaan kulutettu energia

### Liikunnan määrän muutos ja muiden muuttujien muutokset

Liikuntaan käytetyn energiamäärän muutos seuranta-aikana korreloi käänteisesti rasvaprosentin, painon ja ihonalaisen rasvakudoksen määrän muutoksen kanssa, minkä lisäksi sillä oli vahva positiivinen korrelaatio HDL-kolesterolin muutokseen. Liikunnan määrän muutoksen ja maksan rasvapitoisuuden absoluuttisen muutoksen välillä ei ollut merkitsevää yhteyttä (Kuva 3). (Taulukko 8)

**Kuva 3. Liikuntamäärän muutoksen korrelaatio maksan rasvan muutokseen**



**Taulukko 8. Liikunnan määrän absoluuttisen muutoksen korrelaatio muiden muuttujien absoluuttisiin muutoksiin**

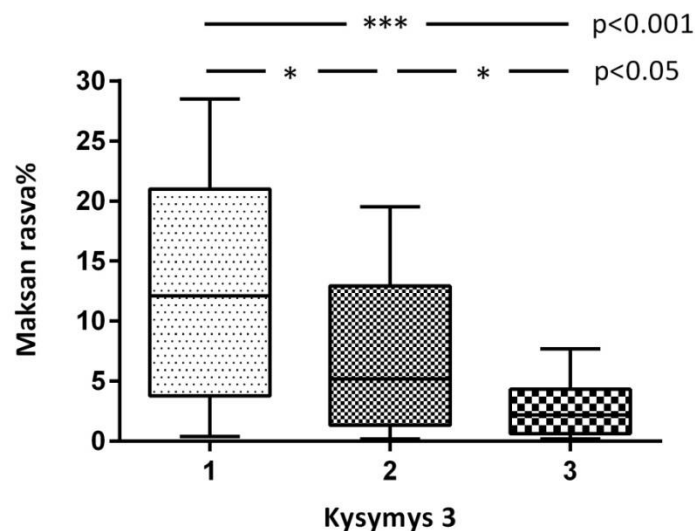
	Spearman $\rho$	p-arvo		Spearman $\rho$	p-arvo
<b>Paino ja kehon koostumus</b>			<b>Metabolisen oireyhtymän komponentit</b>		
$\Delta$ Rasvaprosentti (%)	-0.267	0.032	$\Delta$ fS-HDL (mmol/l)	0.380	0.002
$\Delta$ Paino (kg)	-0.252	0.041	$\Delta$ fS-Triglyseridit (mmol/l)	-0.245	0.050
$\Delta$ Ihonalaisrasva ( $\text{cm}^3$ )	-0.260	0.043	$\Delta$ Vyötärön ympärys (cm)	-0.183	0.16
$\Delta$ Painoindeksi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	-0.230	0.063	$\Delta$ Systolinen RR (mmHg)	0.159	0.20
$\Delta$ Lantion ympärys (cm)	-0.201	0.12	$\Delta$ Diastolinen RR (mmHg)	0.147	0.24
$\Delta$ Viskeraalirasva ( $\text{cm}^3$ )	-0.183	0.15	$\Delta$ fP-Glukoosi (mmol/l)	0.064	0.62
$\Delta$ Vyötärö/lantio -suhde	-0.079	0.55	<b>Muut veren sokeri- ja rasva-arvot</b>		
<b>Maksan rasva ja maksa-arvot</b>			$\Delta$ fS-Insuliini (mU/l)	-0.171	0.17
$\Delta$ Maksan rasva (%)	-0.185	0.14	$\Delta$ HbA <sub>1c</sub> (%)	-0.113	0.37
$\Delta$ fS-ASAT (U/l)	0.043	0.73	$\Delta$ fS-LDL (mmol/l)	-0.064	0.62
$\Delta$ fS-ALAT (U/l)	-0.021	0.87			
$\Delta$ fS- $\gamma$ GT (U/l)	-0.016	0.91			

fP = paastoplasma, fS = paastoseerumi, RR = verenpaine

### Seurantakäynnin Finriski-kysely

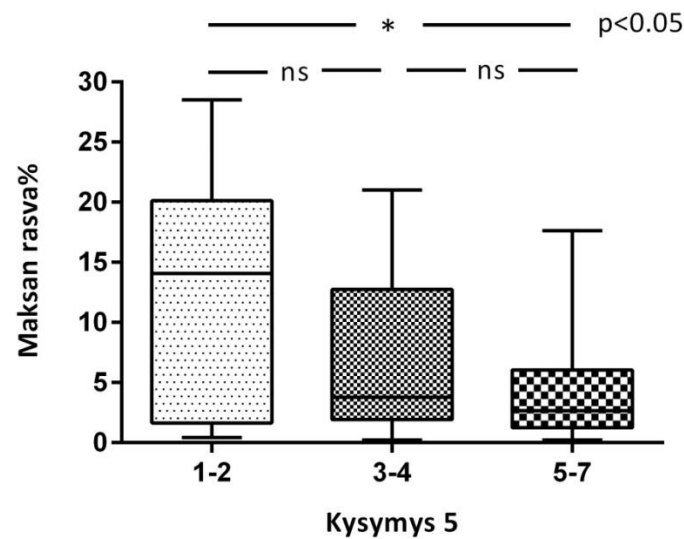
Finriski-kyselyyn (Liite 1) vastasi 78 henkilöä, joista 48 oli miehiä ja 30 naisia. Kolmas kysymys kuului: ”Kuinka paljon liikutte ja rasitatte itseänne ruumiillisesti vapaa-aikana?”. Vastausvaihtoehdoista ensimmäinen kuvasi matalinta ja neljäs korkeinta aktiivisuustasoa. Ensimmäisen vaihtoehdon valinneilla (n=15) maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 12,1 % (3,8–21,0 %), toisen vaihtoehdon valinneilla (n=40) 5,2 % (1,4–13,0 %) ja kolmannen valinneilla (n=21) 2,2 % (0,7–4,4 %). Neljättä vaihtoehtoa ei valinnut kukaan. Ero oli merkitsevä ryhmien 1 ja 3 ( $p<0.001$ ), ryhmien 1 ja 2 ( $p=0.046$ ) sekä ryhmien 2 ja 3 välillä ( $p=0.021$ ). (Kuva 4)

**Kuva 4. Vapaa-ajan aktiivisuuden yhteys maksan rasvapitoisuuteen**



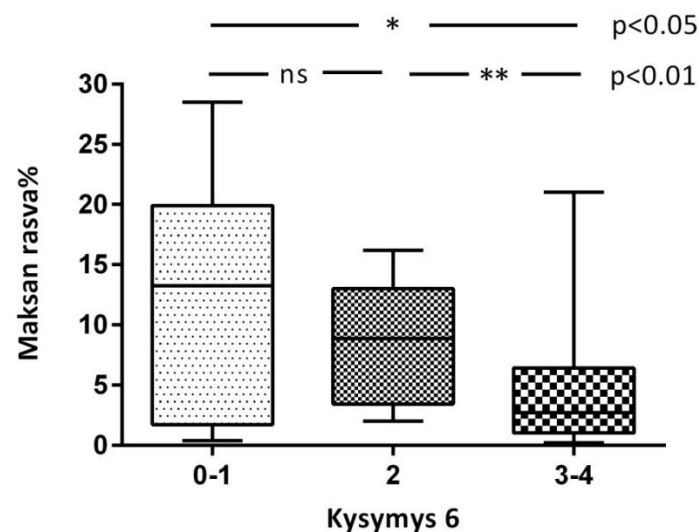
Kyselyn viidennessä kohdassa kysyttiin: ”Kuinka usein harrastatte vapaa-ajan liikuntaa vähintään 20 minuuttia kerrallaan niin, että edes lievästi hengästyttte ja hikoilette?”. Vastausvaihtoehtoja oli 7, jotka yhdistetään tässä kolmeen ryhmään: 1) harvemmin kuin kerran viikossa (vaihtoehdot 1-2), 2) 1-2 kertaa viikossa (vaihtoehdot 3-4) ja 3)  $\geq 3$  kertaa viikossa (vaihtoehdot 5-7). Ensimmäisessä ryhmässä (n=12) maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 14,1 % (1,7–20,1 %), toisessa ryhmässä (n=30) 3,8 % (1,9–12,7 %) ja kolmannessa (n=36) 2,7 % (1,2–6,0 %). Ero oli merkitsevä ryhmien 1 ja 3 välillä ( $p=0.016$ ), mutta ei ryhmien 1 ja 2 ( $p=0.083$ ) tai 2 ja 3 välillä ( $p=0.11$ ). (Kuva 5)

**Kuva 5. Vapaa-ajan liikuntakertojen määrän yhteys maksan rasvapitoisuuteen**



Kyselyn kuudennessa kohdassa kysyttiin: ”Kuinka pitkään harrastatte vapaa-ajan liikuntaa tavallisesti kerrallaan?”. Vastausvaihtoehtoja annettiin 5, jotka yhdistettiin tuloksia käsitellessä kolmeen ryhmään: 1) alle 15 minuuttia (vaihtoehdot 0-1), 2) 15–29 minuuttia (vaihtoehto 2) ja 3) 30 minuuttia tai kauemmin (vaihtoehdot 3-4). Ensimmäisessä ryhmässä (n=12) maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 13,3 % (1,7–19,9 %), toisessa ryhmässä (n=13) 8,9 % (3,5–13,0 %) ja kolmannessa (n=53) 2,7 % (1,1–6,5 %). Ero oli merkitsevä sekä ryhmien 1 ja 3 ( $p=0.017$ ) että ryhmien 2 ja 3 välillä ( $p=0.005$ ), mutta ei ryhmien 1 ja 2 välillä ( $p=0.41$ ). (Kuva 6)

**Kuva 6. Vapaa-ajan liikuntakertojen keston yhteys maksan rasvapitoisuuteen**



## 5 Pohdinta

Saadut tulokset vahvistavat, että maksan rasvapitoisuus on selvästi yhteydessä ylipainoon sekä viskeraalisen ja ihonalaisen rasvan määrään. Merkittävästi tai vaikeasti lihavista, joiden painoindeksi oli yli  $30 \text{ kg/m}^2$ , jopa 76 %:lla oli NAFLD, mikä sopii yhteen aiempien havaintojen kanssa (2). Maksan rasvapitoisuus kasvoi painoindeksiluokkien mukaan mediaanin ollessa normaalipainoisilla ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) 1,6 % ja merkittävästi lihavilla 8,8 %. Useissa tutkimuksissa on osoitettu painonpudotuksen johtaneen maksan rasvapitoisuuden laskuun (12, 28, 29, 32, 34, 44-46) ja nytkin voitiin todeta maksan rasvapitoisuudessa seuranta-aikana tapahtuneen muutoksen korreloivan painon, painoindeksin ja rasvaprosentin muutoksiin.

Edellä mainituista havainnoista huolimatta seuranta-aikana maksan rasvapitoisuus oli keskimäärin laskenut, vaikka muun muassa paino, rasvaprosentti ja erityisesti viskeraalisen rasvan määrä olivat lisääntyneet. Tulos voidaan tulkita niin, että vaikka maksan rasvapitoisuus onkin yhteydessä muihin kehon rasvavarastoihin, se on kuitenkin niistä erillinen ja siihen vaikuttavat osittain eri tekijät. Yksi mahdollinen vaikuttava tekijä on liikunta, joka voi laskea maksan rasvapitoisuutta ilman painon muutosta (31, 36-38), mutta yksiselitteistä vastausta ristiriitaan ei sekään tarjonnut. Metabolisten muuttujien, kuten paastoglukoosin, paraneminen puolestaan vahvistaa maksan rasvapitoisuuden merkitystä verrattuna esimerkiksi viskeraaliseen rasvaan.

Maksan rasvapitoisuus korreloikin metabolisen oireyhtymän tekijöihin eli korkeaan vyötärönympärykseen, verenpaineeseen, paastoglukoosiin ja triglyserideihin sekä matalaan HDL-kolesteroliin, mikä on todettu myös muissa tutkimuksissa (1, 2, 4, 5, 23). Tässä tutkimuksessa NAFLD-potilaista jopa 95 %:lla oli suosituksia korkeampi vyötärönympäryys ja 68 %:lla kohonnut systolinen verenpaine. NAFLD:n patogeneesissä keskeinen glukoositasapainon häiriö ilmeni usein ja henkilöistä, joilla oli kohonnut paastoglukoosi jopa 68 %:lla oli NAFLD. Henkilöistä, joilla oli korkeat triglyseridit, 81 %:lla oli NAFLD ja vastaava luku matalan HDL-kolesterolin kohdalla oli 70 %. Vaikka metabolisen oireyhtymän tekijät ennakoivat selvästi rasvamaksan olemassaoloa, yli

puolilla NAFLD-potilaista paastoglukoosi tai triglyseridit olivat kuitenkin viitearvojen rajoissa eikä maksan rasva siis aina ilmene metabolisina häiriöinä.

Kohonneet maksaentsyymit yhdistyivät nekin kasvaneeseen maksan rasvapitoisuuteen ja korrelaatio löytyi sekä ALAT:n ja ASAT:n että  $\gamma$ GT:n osalta. Erityisen selvää tämä oli henkilöillä, joilla oli korkea ALAT-taso, sillä heistä jopa 94 %:lla oli NAFLD. NAFLD:ssa maksaentsyymit eivät kuitenkaan aina kohoa ja nytkin vain 40 %:lla NAFLD-potilaista oli kohonnut ALAT-arvo, mikä on silti enemmän kuin toisaalla havaittu 21 % (13). Normaalit maksaentsyymiarvot eivät näin ollen sulje pois rasvamaksan mahdollisuutta eikä niitä voi käyttää luotettavasti diagnostiikassa, mikä on todettu aiemminkin (2, 4, 6, 7, 13). Seuranta-aikana tapahtunut maksan rasvapitoisuuden muutos korreloi kuitenkin merkitsevästi maksaentsyymien muutoksiin, jolloin maksaentsyymit voivat antaa viitteitä potilaan NAFLD:n paranemisesta tai pahenemisesta.

Tutkimuksessa havaittiin selvästi myös liikunnan yhteys maksan rasvapitoisuuteen, mikä tukee aiempia tutkimustuloksia fyysisen aktiivisuuden ja NAFLD:n esiintyvyyden käänteisestä yhteydestä (9-11, 30). Vapaa-ajan liikuntaan käytetty energiamäärä korreloi maksan rasvapitoisuuteen ja kun henkilöt luokiteltiin liikuntamääränsä mukaan kolmanneksiin, ero oli selvä (kuva 4). Alimmassa kolmanneksessa alle 60 kcal/pv liikkuvilla maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 11,1 % ja 63 %:lla oli NAFLD, kun taas ylimmässä kolmanneksessa yli 192 kcal/pv liikkuvilla maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 2,0 % ja NAFLD löytyi 21 %:lla. Myös FINRISKI-kyselyn vastaukset tukivat havaintoa, sillä kuten kuvasta 5 nähdään, maksan rasvapitoisuus oli selvästi korkeampi passiivisesti elävillä kuin säännöllistä kuntoliikuntaa harrastavilla.

Lisäksi oli merkitystä sillä kuinka usein ja kuinka kauan kerrallaan vapaa-ajan liikuntaa harrastettiin. Maksan rasvapitoisuus oli selvästi matalampi niillä, jotka harrastivat liikuntaa vähintään 3 kertaa viikossa kuin niillä, jotka liikkuivat vähemmän kuin kerran viikossa, mikä nähdään kuvasta 6. Ensin mainituilla maksan rasvapitoisuuden mediaani oli 2,7 % ja jälkimmäisellä ryhmällä 14,1 %. Maksan rasvapitoisuus oli myös matalampi niillä, jotka harrastivat liikuntaa vähintään 30 minuuttia kerrallaan kuin niillä, jotka liikkuivat kerrallaan alle puoli tuntia, kuten kuvasta 7 nähdään. Mahdollisesti useammin ja kerralla kauemmin liikkuvien henkilöiden liikunnan kokonaismäärä ja siten energiankulutus olivat suurempia kuin muilla, sillä liikunnan tiheydellä ja kestolla

ei ole havaittu olevan merkitystä terveysvaikutusten kannalta aktiivisuuden kokonaismäärän pysyessä samana (52).

Huolimatta siitä, että liikunnan määrä korreloi selvästi maksan rasvapitoisuuteen ja NAFLD:iin, liikunnan määrän muutos ei ollut yhteydessä maksan rasvapitoisuuden muutokseen seuranta-aikana. Tähän voi olla useita selittäviä tekijöitä. Liikunnan määrää arvioitiin vapaamuotoisella vastauslomakkeella, minkä johdosta vastausten tarkkuudessa esiintyi huomattavaa vaihtelua. Vastaajilla saattoi myös esiintyä liikuntamäärän liioittelua ja on mahdotonta sanoa, millä intensiteetillä kukin ilmoittamaansa liikuntalajia harrasti. Ongelma olivat myös ns. talvi- ja kesälajit, joiden jakaminen tasaisesti koko vuodelle antoi arvion keskimääräisestä liikuntamäärästä, mutta ei välttämättä vastannut sen hetkistä tilannetta. Koska maksan rasvapitoisuus saattaa muuttua nopeastikin, tulokset voivat olla erilaisia riippuen siitä määritetäänkö esimerkiksi innokkaan hiihtäjän maksan rasva syksyllä vai talven jälkeen.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin vapaa-ajan liikuntaan käytettyä energiamäärää liikuntaan käytetyn ajan sijaan. Energiankulutus antaa todenmukaisemman kuvan liikunnasta, sillä rasittavuudeltaan täysin erilaisten liikuntalajien fysiologisia vaikutuksia ei voida olettaa samoiksi. Liikuntaminuuttien muuttaminen energiankulutukseksi ei ole kuitenkaan yksiselitteistä. Eräässä tutkimuksessa todettiin keskimääräisen lepotilan hapen- ja energiankulutuksen olevan standardi-MET:n määritelmää alhaisempia niin, että vaihtelua aiheuttivat erityisesti kehonkoostumus ja ikä (53). Toisessa tutkimuksessa puolestaan todettiin MET-arvojen aliarvioivan liikunnan rasittavuutta erityisesti huonokuntoisilla, ylipainoisilla ja iäkkäillä (54). Koska suoraa energiankulutusta ei useinkaan voida mitata etenkin suuremmissa aineistoissa, MET-arvot ovat kuitenkin käyttökelpoisia fyysisen aktiivisuuden rasittavuuden arvioinnissa.

Edellä mainituista ongelmakohdista huolimatta liikuntaan käytetyn energiamäärän arviointi onnistui oletettavasti kuitenkin hyvin, sillä merkitsevä korrelaatio liikuntaan löytyi maksan rasvapitoisuuden lisäksi muun muassa painoindexistä, rasvaprosentista, vyötärönympäryksestä sekä viskeraalisen ja ihonalaisen rasvan määrästä. Lisäksi liikuntamäärän muutoksella oli merkitsevä yhteys esimerkiksi painon muutokseen, joka puolestaan korreloi maksan rasvapitoisuuden muutokseen. Liikunnan vaikutus maksan rasvaan saattaakin välittyä osittain painonpudotuksen kautta, joskin on muistettava,



että vapaa-ajan liikuntaan käytetyt energiamäärät ovat usein kokonaiskulutukseen nähden pieniä. Tässä tutkimuksessa vapaa-ajan liikunnan osuus kokonaiskulutuksesta oli seurantakäynnillä keskimäärin 4 %, mutta vaihteluväli oli laaja (0-28 %). Noin joka neljäs tutkimukseen osallistuneista ei harrastanut lainkaan liikuntaa ja heistä peräti 70 %:lla oli NAFLD.

Todennäköisin syy sille, ettei maksan rasvapitoisuuden ja liikunnan määrän muutosten välille löytynyt suoraa yhteyttä, on se, että maksan rasvapitoisuuteen vaikuttaa suuri joukko muitakin tekijöitä ja 12 vuoden seuranta-aikana on väistämättä monia muuttujia. Tässä tutkimuksessa ei huomioitu esimerkiksi PNPLA3-genotyyppin vaikutusta tai ruokavalion muutoksia, joista molemmat ovat oleellisia maksan rasvapitoisuuden kannalta (4). Tulevia seurantatutkimuksia varten tulisivatkin suunnitella tarkemmat kyselylomakkeet liikuntaa, ruokavaliota ja muita elintapoja varten. Esimerkiksi FINRISKI-kysely (Liite 1) voisi toimia hyvänä pohjana, mutta tähän tutkimukseen se oli käytettävissä vain seurantakäynniltä eikä vertailuja sen perusteella voinut siis tehdä.

Tämän tutkimuksen vahvuuksia olivat maksan rasvapitoisuuden tarkka määrittäminen parhaalla käytettävissä olevalla menetelmällä, magneettiresonanssispektroskopiolla, sekä tutkimushenkilöiden huolellinen valinta. <sup>1</sup>H-MRS:n tulosten on osoitettu korreloivan sekä histologisesti maksabiopsiasta määritettyyn lipidipitoisuuteen (55) että tietokonetomografialla arvioituun maksan rasvaan (56). Menetelmän etuja ovat maksabiopsiaan verrattuna non-invasiivisuus ja ultraääneen verrattuna kvantitatiivisuus sekä sensitiivisyys (7, 15). Maksabiopsia on kuitenkin ainoa käytettävissä oleva menetelmä histologisten muutosten ja NASH:n havaitsemiseksi (3, 4, 6, 7, 26, 27), joita ei tässä tutkimuksessa valitettavasti kyetty tarkastelemaan.

Yhteenvetona voidaan todeta tutkimuksen vahvistaneen sen, että ei-alkoholiperäinen rasvamaksa on usein metabolisen oireyhtymän ja kohonneiden maksa-arvojen taustalla. Yksittäisistä tekijöistä parhaiten NAFLD:ia ennakoivat korkeat triglyseridit ja kohonnut ALAT-arvo. Lisäksi osoitettiin liikunnan selvästi vaikuttavan maksan rasvapitoisuuteen, joskaan se ei ollut merkitsevä tekijä maksan rasvan pitkäaikaisten muutosten taustalla. Epäselväksi jäi, miksi seuranta-aikana maksan rasvapitoisuus oli laskenut huolimatta kehon muiden rasvavarastojen lisääntymisestä.

## Lähteet

1. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*. 2010 May;42(5):320-30.
2. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9330-7.
3. Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 21;20(7):1712-23.
4. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov;2(11):901-10.
5. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):679-89.
6. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2012 May;33(10):1190-200.
7. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;10(6):330-44.
8. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2014 Jul 29;349:g4596.
9. Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2011 Aug 7;17(29):3377-89.
10. Johnson NA, George J. Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Jul;52(1):370-81.
11. Rector RS, Thyfault JP. Does physical inactivity cause nonalcoholic fatty liver disease? *J Appl Physiol* (1985). 2011 Dec;111(6):1828-35.
12. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):255-66.
13. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387-95.

14. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1369-75.
15. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E462-8.
16. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Männistö S, Saarikoski L, Korpi-Hyovalti E, Oksa H, et al. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease - two diseases of affluence associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the FIN-D2D survey. *BMC Public Health*. 2010 May 10;10:237,2458-10-237.
17. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):917-23.
18. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):865-73.
19. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):496-506.
20. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):122-30.
21. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 8;106(36):15430-5.
22. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):873-8.
23. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3490-7.
24. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):153-60.
25. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):960-7.

26. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):913-24.
27. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013 Oct;33(9):1398-405.
28. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 Mar;54(3):603-8.
29. Viljanen AP, Iozzo P, Borra R, Kankaanpää M, Karmi A, Lautamäki R, et al. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):50-5.
30. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology*. 2008 Dec;48(6):1791-8.
31. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011 Sep;60(9):1278-83.
32. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2009 Sep;58(9):1281-8.
33. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):68-76.
34. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2156-63.
35. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121-9.
36. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1105-12.
37. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1738-45.

38. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 21;20(15):4382-92.
39. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1287-95.
40. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Nov;301(5):E1033-9.
41. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012 Nov;61(11):2787-95.
42. Lee S, Deldin AR, White D, Kim Y, Libman I, Rivera-Vega M, et al. Aerobic exercise but not resistance exercise reduces intrahepatic lipid content and visceral fat and improves insulin sensitivity in obese adolescent girls: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Nov 15;305(10):E1222-9.
43. Shojaee-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC, et al. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia*. 2007 Feb;50(2):404-13.
44. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3191-6.
45. Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, Matsuda T, Ayabe M, Kiyonaga A, et al. Lifestyle intervention involving calorie restriction with or without aerobic exercise training improves liver fat in adults with visceral adiposity. *J Obes*. 2014;2014:197216.
46. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR, Alfonso AJ, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jun;16(6):1355-62.
47. Rabol R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Aug 16;108(33):13705-9.
48. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Jan;25(1):71-80.

49. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Sep;32(9 Suppl):S498-504.
50. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Aug;43(8):1575-81.
51. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest.* 1986 Dec;78(6):1568-78.
52. Manthou E, Gill JM, Malkova D. Effect of exercise programs with aerobic exercise sessions of similar intensity but different frequency and duration on health-related measures in overweight women. *J Phys Act Health.* 2015 Jan;12(1):80-6.
53. Byrne NM, Hills AP, Hunter GR, Weinsier RL, Schutz Y. Metabolic equivalent: one size does not fit all. *J Appl Physiol (1985).* 2005 Sep;99(3):1112-9.
54. Kozey S, Lyden K, Staudenmayer J, Freedson P. Errors in MET estimates of physical activities using  $3.5 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$  as the baseline oxygen consumption. *J Phys Act Health.* 2010 Jul;7(4):508-16.
55. Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging.* 1994;12(3):487-95.
56. Longo R, Ricci C, Masutti F, Vidimari R, Croce LS, Bercich L, et al. Fatty infiltration of the liver. Quantification by  $^1\text{H}$  localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography. *Invest Radiol.* 1993 Apr;28(4):297-302.

## Liitteet

Liite 1. FINRISKI-kyselylomake

# KYSELYLOMAKE

1. Tutkittavan ID: \_\_\_\_\_ Lomakkeen täyttöpäivä: \_\_\_\_\_

## LIIKUNTA

2. **Miten rasittavaa työnne on ruumiillisesti?** Olemme jakaneet työn rasittavuuden 4 ryhmään. Jos ette tee työtä, ympyröikää 1.

- 1 Työni on pääasiassa istumatyötä enkä kävele paljonkaan työaikani (esim. kellosepän, radiomekaanikon ja teollisuusompeleijan työ, toimistotyö kirjoituspöydän ääressä).
- 2 Kävelen työssäni melko paljon, mutta en joudu nostelemaan tai kantamaan raskaita esineitä (esim. työnjohtajan ja myymäläapulaisen työ, kevyt teollisuustyö, liikkumista vaativa toimistotyö).
- 3 Joudun työssäni kävelemään ja nostelemaan paljon tai nousemaan portaita tai ylämäkeä (esim. kirvesmiehen ja karjanhoitajan työ, konepaja- yms. raskaampi teollisuustyö).
- 4 Työni on raskasta ruumiillista työtä, jossa joudun nostamaan tai kantamaan raskaita esineitä, kaivamaan, lapioimaan tai hakkaamaan, jne. (esim. metsätyöt, raskaat maataloustyöt, raskas rakennus- ja teollisuustyö).

3. **Kuinka paljon liikutte ja rasitate itseänne ruumiillisesti vapaa-aikana?** Jos se vaihtelee paljon eri vuodenaikoina, merkitkää se vaihtoehto, joka parhaiten kuvaa keskimääräistä tilannetta.

- 1 Vapaa-aikani luen, katselen televisiota ja suoritan askareita, joissa en paljonkaan liiku ja jotka eivät rasita minua ruumiillisesti.
- 2 Vapaa-aikani kävelen, pyöräilen tai liikun muulla tavalla vähintään 4 tuntia viikossa. Tähän lasketaan kävely, kalastus ja metsästys, kevyt puutarhatyö yms., mutta ei työmatkoja.
- 3 Harrastan vapaa-aikani varsinaista kuntoliikuntaa, kuten juoksemista, lenkkeilyä, hiihtoa, kuntovoimistelua, uintia, pallopelejä tai teen rasittavia puutarhatöitä tai muuta vastaavaa keskimäärin vähintään 3 tuntia viikossa.
- 4 Harjoittelen vapaa-aikani kilpailumielessä säännöllisesti useita kertoja viikossa juoksua, suunnistusta, hiihtoa, uintia, pallopelejä tai muita rasittavia urheilumuotoja.

4. **Kuinka monta minuuttia kävelette, pyöräilette tai kuljette muilla ruumiillista liikuntaa vaativilla tavoilla työmatkoillanne?**

(Huom! Tarkoitetaan yhteensä meno- ja tulomatkiaan käytettyä aikaa.)

- 1 en ole työssä tai kuljen työmatkan kokonaan moottoriajoneuvolla
- 2 alle 15 minuuttia päivässä
- 3 15 - 29 minuuttia päivässä
- 4 30 - 44 minuuttia päivässä
- 5 45 - 59 minuuttia päivässä
- 6 yli 1 tunnin päivässä

5. **Kuinka usein harrastatte vapaa-ajan liikuntaa vähintään 20 min. kerrallaan niin, että edes lievästi hengästyitte ja hikoilette?** (Huom! Älkää laskeko mukaan työmatkoihin käytettyä liikuntaa.)

- 1 en voi vamman tai sairauden vuoksi harrastaa liikuntaa
- 2 harvemmin kuin kerran viikossa
- 3 kerran viikossa
- 4 2 kertaa viikossa
- 5 3 kertaa viikossa
- 6 4 kertaa viikossa
- 7 5 kertaa viikossa tai useammin

6. Kuinka pitkään harrastatte vapaa-ajan liikuntaa tavallisesti kerrallaan?

- 0 en harrasta vapaa-ajan liikuntaa  
1 alle 15 minuuttia  
2 15- 29 minuuttia  
3 30 - 59 minuuttia  
4 yhden tunnin tai kauemmin

7. Kuinka monta minuuttia keskimäärin päivässä kävelette, pyöräilette tai teette muuta liikkumista vaativaa vapaa-ajan toimintaa (piha- ja puutarhatyöt, korjaustyöt, siivoaminen, kaupassa asiointi)?

(Huom! Älkää laskeko tähän lukuun mukaan työn, työmatkojen (kys. 4) ja vapaa-ajan kuntoliikunnan (kys. 5-6) aktiivisuutta.)

- 1 alle 15 minuuttia päivittäin  
2 15-29 minuuttia päivässä  
3 30-44 minuuttia päivässä  
4 45-59 minuuttia päivässä  
5 yli tunnin päivässä

8. Millainen on mielestänne nykyinen ruumiillinen kuntonne?

- 1 erittäin hyvä  
2 melko hyvä  
3 tyydyttävä  
4 melko huono  
5 erittäin huono

9. Arvioikaa miten vapaa-ajan liikuntanne jakautuu eri ympäristöihin.

Merkittä 0, jos ette liiku yhtään.

% sisäliikuntatiloissa (liikunta- ja uimahalli, kuntosali ym.)

% kotona tai kodin pihapiirissä

% ulkona rakennetussa ympäristössä (kadut, pyörätiet, ulkoliikuntapaikat)

% ulkona luonnossa kodin läheisyydessä

% ulkona luonnossa vapaa-ajan asunnon ympäristössä

% ulkona muualla luontoympäristössä  
yht. 100 %

10. Kuinka monta tuntia istutte keskimäärin arkipäivänä? Merkittä 0, jos ette yhtään.

Työpäivän aikana toimistossa tai vastaavassa

t   min

Kotona televisiota tai videoita katsellen

t   min

Kotona tietokoneen ääressä

t   min

Kulkuneuvossa

t   min

Muualla

t   min

## RAVINTO

10411. Kuinka monta ateriaa tai välipalaa syötte tavallisesti arkipäivinä

(aterioiden/ välipalojen yhteismäärä päivässä)?

1. 1-2 ateriaa/välipalaa  
2 3-4 ateriaa/välipalaa  
3 5 -6 ateriaa/välipalaa  
4 7 tai useampi ateria/väliä



**10512. Kuinka usein tavallisesti käytätte seuraavia elintarvikkeita?** Ajatelkaa viimeksi kulunutta vuotta (12 kk). Vastatkaa jokaiselle riville. Ympyröikää vain yksi, parhaiten käyttötiheyttä vastaava kohta.

	Kuukaudessa		Viikossa			Päivässä		
	Harvemmin kuin kerran tai ei lainkaan	1-3 kertaa	Kerran	2-4 kertaa	5-6 kertaa	Kerran	2-3 kertaa	Yli 4 kertaa
<b>ESIMERKKI:</b>								
puuroja 2-4 kertaa viikossa	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>VILJAVALMISTEET</b>								
Pullaa, pullapohjaista piirakkaa	1	2	3	4	5	6	7	8
Makeita keksejä	1	2	3	4	5	6	7	8
Muita makeita leivonnaisia (esim. viineri, täytkekakku)	1	2	3	4	5	6	7	8
Suolaisia piirakoita ja pasteijoita (esim. karjalanpiirakka)	1	2	3	4	5	6	7	8
Pizzaa	1	2	3	4	5	6	7	8
Hampurilaisia	1	2	3	4	5	6	7	8
Makaronia, pastaa tai riisiä	1	2	3	4	5	6	7	8
Puuroja	1	2	3	4	5	6	7	8
Muroja tai mysliä	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>MAITOTUOTTEET</b>								
Maustamatonta jogurttia tai viiliä	1	2	3	4	5	6	7	8
Maustettua jogurttia tai viiliä	1	2	3	4	5	6	7	8
Vähärasvaisia juustoja (rasvaa 17% tai alle)	1	2	3	4	5	6	7	8
Muita juustoja (esim. Edam, Emmental, Aura, Brie)	1	2	3	4	5	6	7	8
Jäätelöä, vanukkaita, marja- tai hedelmärahkaa	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>PERUNA, KASVIKSET</b>								
Perunaa keitettynä tai soseena	1	2	3	4	5	6	7	8
Paistettuja tai ranskalaisia perunoita	1	2	3	4	5	6	7	8
Kasvisruokia (keittoja, laatikoita, pataruokia)	1	2	3	4	5	6	7	8
Keitettyjä lisäkeksviksia tai palkokasviksia	1	2	3	4	5	6	7	8
Tuoresalaattia, tuoreita kasviksia	1	2	3	4	5	6	7	8
Salaatinkastiketta tai öljyä kasvien kanssa	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>HEDELMÄT, MARJAT</b>								
Hedelmiä	1	2	3	4	5	6	7	8
Tuoreita tai pakastettuja marjoja	1	2	3	4	5	6	7	8
Hedelmä- tai marjatäysmehuja (ei lisättyä sokeria)	1	2	3	4	5	6	7	8
Kuukaudessa				Viikossa			Päivässä	

	Harvemmin kuin kerran tai ei lainkaan	1-3 kertaa	Kerran	2-4 kertaa	5-6 kertaa	Kerran	2-3 kertaa	Yli 4 kertaa
<b>KALA</b>								
Kalaa ja kalaruokia yhteensä	1	2	3	4	5	6	7	8
Kirjolohta, lohta (esim. paistettuna, keitossa)	1	2	3	4	5	6	7	8
Silakkaa (esim. pihveinä, savustettuna, maustekalana)	1	2	3	4	5	6	7	8
Muuta kalaa (esim. hauki, ahven, muikku, pakastekala)	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>LIHA, MAKKARA, MUNA</b>								
Liharuokia (esim. palapaisti, pihvi, jauhelihakastike)	1	2	3	4	5	6	7	8
Broileria, kalkkunaa, kanaruokia	1	2	3	4	5	6	7	8
Makkararuokia, nakkeja, lenkkimakkaraa	1	2	3	4	5	6	7	8
Leikkelemakkaroita (esim. meetvursti, lauantaimakkara)	1	2	3	4	5	6	7	8
Lihaleikkeleitä (esim. keittokinkku, kalkkunaleike)	1	2	3	4	5	6	7	8
Kananmunaa (keitettynä, paistettuna, munakkaana)	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>MUUTA</b>								
Suklaata	1	2	3	4	5	6	7	8
Muita makeisia	1	2	3	4	5	6	7	8
Suolaisia naposteltavia (esim. sipsit, popcornit)	1	2	3	4	5	6	7	8
Kaupan valmisruokia	1	2	3	4	5	6	7	8

13. **Kuinka paljon syötte tavallisesti erilaisia ruokaleipiä?** Ajatelkaa viimeksi kulunutta vuotta (12 kk). Vastatkaa jokaiselle riville. Ympyröikää vain yksi, parhaiten käyttöä vastaava kohta.

	Viipaletta viikossa				Viipaletta päivässä			
	alle 1 tai ei lainkaan	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6 viipaletta tai enemmän
ESIMERKKI:	1	2	3	4	5	6	7	8
Hiivaleipää pala päivässä								
<b>RUOKALEIPÄ</b>								
Ruis- tai näkkileipää	1	2	3	4	5	6	7	8
Hiiva-, graham- tai sekaleipää	1	2	3	4	5	6	7	8
Ranskanleipää, patonkia, muuta valkoista leipää	1	2	3	4	5	6	7	8

**14. Missä syötte useimmiten pääaterianne (lämmin ateria/ leipä-salaattiateria) arkipäivisin?**

Ympyröikää vain yksi vaihtoehto.

a) lounasaikaan

1 en syö lounasta

2 syön eväitä työpaikalla

3 kotona

4 ravintolassa, baarissa, pikaruokapaikassa

5 työpaikkaruokalassa tai muussa ruokalassa

6 muualla

b) päivällisaikaan

1 en syö päivällistä

2 syön eväitä työpaikalla

3 kotona

4 ravintolassa, baarissa, pikaruokapaikassa

5 työpaikkaruokalassa tai muussa ruokalassa

6 muualla

**15. Noudatatteko jotakin erityisruokavaliota?**

	en	kyllä
laktoositon ruokavalio	1	2
gluteeniton ruokavalio (vältän kotimaisia viljoja)	1	2
ruoka-aineallergia	1	2
diabeetikon ruokavalio	1	2
kolesterolia alentava ruokavalio	1	2
laihdutusruokavalio	1	2
kasvisruokavalio	1	2
vähäsuolainen ruokavalio	1	2
muu ruokavalio	1	2

Jos vastasitte "kyllä" kohtaan ruoka-aineallergia, mille ruoka-aineelle/aineille olette allerginen?

Jos vastasitte "kyllä" kohtaan muu ruokavalio, mitä muuta erityisruokavaliota noudatatte?

**16. Kuinka monta annosta seuraavia juomia juotte tavallisesti päivässä TAI viikossa? Merkitkää annosten lukumäärä joko päivä- tai viikkosarakkeeseen. Jos ette juo kyseistä juomaa lainkaan, merkitkää molempiin sarakkeisiin nolla.**

Juomat	Annos	Annosta päivässä	TAI	Annosta viikossa
ESIMERKKI 1. kahvia 4 kupillista päivittäin	1 kahvikuppi = n. 1 dl	4		
ESIMERKKI 2. energiajuomaa ei lainkaan	1 tölkki = 0,33 l	0		0
kahvia	1 kahvikuppi = n. 1 dl			
teetä	1 teekuppi = n. 2 dl			
kaakaota	1 kaakaokuppi = n. 2 dl			
maitoa	1 lasi = n. 2 dl			
piimää	1 lasi = n. 2 dl			
kunnallista vesijohtovettä	1 lasi = n. 2 dl			
kaivovettä	1 lasi = n. 2 dl			
pullotettua vettä tai kivennäisvettä	1 lasi = n. 2 dl			

täysmehuja (ei lisättyä sokeria)	1 lasi = n. 2 dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
energiajuomaa (esim. Battery, Red Bull, ED)	1 tölkki = 0,33 l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
alkoholitonta tai l-olutta	1 tölkki = 0,33 l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sokeroitua kolajuomaa	1 lasi = n. 2 dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vähäkalorista kolajuomaa	1 lasi = n. 2 dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
muuta sokeroitua virvoitusjuomaa tai sokeroitua mehujuomaa	1 lasi = n. 2 dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
muuta vähäkalorista virvoitusjuomaa tai vähäkalorista mehujuomaa	1 lasi = n. 2 dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**17. Millaista kahvia tavallisesti juotte?**

Ympyröikää vain yksi vaihtoehto.

- 1 suodatinkahvia
- 2 suodattamatonta pannukahvia
- 3 pikakahvia (murukahvia)
- 4 muuta kahvia (esim. espresso, cappuccino)
- 0 en juo kahvia

**18. Millaista maitoa tavallisesti juotte?**

Ympyröikää vain yksi vaihtoehto.

- 1 tilamaitoa
- 2 täysmaitoa (entinen kulutusmaito)
- 3 kevytmaitoa
- 4 ykkösmaitoa
- 5 rasvatonta maitoa
- 0 en juo maitoa

**19. Mitä rasvaa käytätte enimmäkseen leivällä?** Ympyröikää vain yksi vaihtoehto.

- 1 en mitään
- 2 rasvalevitettä, jossa korkeintaan 40 % rasvaa (esim. Keiju Keveämpi 30, Keiju Kevyt 40, Flora Kevyt 40, Kevyt Becel 35, Kevyt Levi 40)
- 3 rasvalevitettä, jossa 60 % rasvaa (esim. Keiju 60, Becel 60, Kultarypsi 60)
- 4 rasvalevitettä, jossa 70 - 80 % rasvaa (esim. Flora 70, Keiju 70)
- 5 voi-kasviöljyseosta, rasvaseosta (esim. Oivariini, Enilett)
- 6 voita
- 7 kasvisterolimargariinia (esim. Becel Pro Activ, Benecol)

**20. Mitä rasvaa kotonanne käytetään enimmäkseen ruoan valmistuksessa?**

Leivontaa ei oteta huomioon. Ympyröikää vain yksi vaihtoehto.

- 1 kasviöljyä tai juoksevaa kasviöljyvalmistetta (esim. Flora Culinesse, Juokseva Sunnuntai)
- 2 rasvalevitettä, jossa 60 % rasvaa (esim. Keiju, Kultarypsi)
- 3 rasvalevitettä, jossa 70 - 80 % rasvaa (esim. Flora, Keiju)
- 4 talousmargariinia (esim. Sunnuntai)
- 5 voi-kasviöljyseosta, rasvaseosta (esim. Oivariini, Enilett)
- 6 voita
- 7 kasvisterolimargariinia (esim. Becel Pro Activ, Benecol)
- 8 ei mitään rasvaa
- 9 kotitaloudessamme ei valmisteta ruokaa

**21. Oletteko käyttänyt vitamiini-, kivennäisaine- tai muita ravintoainevalmisteita viimeisen 6 kuukauden aikana?**

- 1 en
- 2 kyllä

Merkittäviä alla oleville riveille esimerkkirivien tapaan käyttämänne valmisteiden nimi/valmisteiden nimet, valmistemuoto (esim. tabletti) sekä käyttämänne annos päivässä TAI annos viikossa.

[illegible]

## ALKOHOLIN KÄYTTÖ

22. Käytättekö nykyisin edes satunnaisesti mitään alkoholijuomia (esim. olutta, viiniä tai väkeviä)?

- 1 kyllä, vähintään kerran kuukaudessa  
2 kyllä, harvemmin kuin kerran kuukaudessa  
3 en, sillä lopetin alkoholinkäytön kokonaan

           vuotta sitten

- 4 en ole koskaan käyttänyt alkoholijuomia

23. Oletteko viimeksi kuluneen vuoden (12 kuukautta) aikana käyttänyt mitään alkoholijuomia (esim. olutta, viiniä tai väkeviä)?

- 1 kyllä  
2 en

24. Montako lasillista (tavallista ravintola-annosta) tai pullollista olette juonut edellisen viikon (edelliset 7 vrk) aikana seuraavia: (ellette ole juonut yhtään, merkitkää 0.)

Keskiolutta (III-olutta) tai keskivahvaa siideriä  
(myydään ruokakaupassa, alkoholipitoisuus 2,9-4,7%)

           pullollista (1/3 litraa)

A olutta (IV-olutta, alkoholipitoisuus yli 4,7%)

           pullollista (1/3 litraa)

Vahvaa siideriä tai long drink -juomia  
(myydään vain ALKO:ssa, alkoholipitoisuus yli 4,7%)

           pullollista (1/3 litraa)

Viinaa tai muuta väkevää alkoholia  
(n. 4 cl)

 ravintola-annosta

## Punaviiniä

--

 lasillista (1 lasillinen= n. 12 cl)

### Muuta viiniä

           lasillista (1 lasillinen= n. 12 cl)

25. Kuinka usein viimeisten 12 kuukauden aikana joitte seuraavia määriä alkoholia yhtenä päivänä?

Ohje: Aloittakaa vastaaminen ylimmältä vastausriviltä. Ympyröikää tälle riville numero sopivimman 'Kuinka usein?' vaihtoehdon kohdalle. Jatkakaa sitten rivi kerrallaan alaspäin samalla tavalla.

Pyydämme ympyröimään vain yhden numeron joka riviltä.

Esimerkiksi "5-7 annosta" tarkoittaa vähintään viittä ja enintään seitsemää annosta.

Annoksia päivää kohti	Vähintään 4 kertaa viikossa	2-3 kertaa viikossa	Noin kerran viikossa	1-2 kertaa kuukaudessa	3-10 kertaa vuodessa	1-2 kertaa vuodessa	En kertaakaan
18 tai enemmän	1	2	3	4	5	6	7
13-17	1	2	3	4	5	6	7
8-12	1	2	3	4	5	6	7
5-7	1	2	3	4	5	6	7
3-4	1	2	3	4	5	6	7
1-2	1	2	3	4	5	6	7

1 annos = pullollinen (1/3 litraa) keskiolutta

*tai* lasillinen (12 cl) miettoa viiniä

*tai* lasillinen (8 cl) väkevää viiniä

*tai* lasillinen (4 cl) viinaa tai muuta väkevää alkoholijuomaa

Pullo (0,33 l) A-olutta, Gin Long Drinkiä tai vahvaa siideriä = 1,25 annosta

26. Kuinka usein olette viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana juonut niin paljon olutta, viiniä tai väkeviä alkoholijuomia, että olette tuntenut itsenne päihtyneeksi?

- 1 pari kertaa viikossa tai useammin
- 2 noin kerran viikossa
- 3 pari kertaa kuukaudessa
- 4 noin kerran kuukaudessa
- 5 noin kerran parissa kuukaudessa
- 6 neljä-viisi kertaa vuoden aikana
- 7 pari-kolme kertaa vuoden aikana
- 8 kerran vuoden aikana
- 9 en kertaakaan

## **PAINO**

**27. Kuinka paljon painoitte 20-vuotiaana?**

kg

**28. Mikä on ollut alin painonne aikuisiässä (yli 20-vuotiaana)?**

kg

**29. Kuinka paljon olette painanut enimmillään (naisilla raskaus- ja imetysaikaa lukuunottamatta)?**

kg

**30. Miten paljon nykyinen painonne eroaa painostanne vuosi sitten?**

1 lisääntynyt: noin  kg

2 pysynyt ennallaan

3 vähentynyt: noin  kg

**31. Pidätkö itseänne**

1 liian laihana

2 hieman liian laihana

3 sopivan painoisena

4 hieman ylipainoisena

5 liian lihavana

## **UNI JA NUKKUMINEN**

**32. Kuinka monta tuntia nukutte keskimäärin:**

yössä?  tuntia

vuorokaudessa?  tuntia

**33. Nukutteko mielestänne tarpeeksi?**

1 kyllä, lähes aina

2 kyllä, usein

3 harvoin tai tuskin koskaan

4 en osaa sanoa

**KIITOS VASTAUKSISTANNE!**

